

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190952** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.22

(22) Дата подачи заявки
2019.10.04

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ РЕЦЕПТОРА APJ

(31) **62/742,218**

(32) **2018.10.05**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/054880**

(87) **WO 2020/073011 2020.04.09**

(71) Заявитель:
АННАПУРНА БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Тан Хайфын, Хэнсон Майкл, Бойс
Сара, Не Чжэ (US)**

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

(57) Изобретение относится к химическим структурным единицам (например, к соединению или фармацевтически приемлемой соли и/или гидрату, и/или пролекарству соединения), которые модулируют (например, проявляют агонизм) апелиновый рецептор (также называемые в настоящем изобретении, как рецептор APJ; символ гена "APLNR"). Настоящее изобретение также относится к содержащим их композициям, а также к другим способам их применения и получения. Химические структурные единицы применимы, например, для лечения субъекта (например, человека), у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. Неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают (i) сердечно-сосудистое заболевание; (ii) метаболические нарушения; (iii) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с патологией сосудов; и (iv) органную недостаточность; (v) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с инфекциями (например, микробными инфекциями); и (vi) заболевания, нарушения или патологические состояния, которые являются последствиями или сопутствуют любому из указанных выше или любому, раскрытому в настоящем изобретении. Более конкретные неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают легочную гипертензию (например, РАН); сердечную недостаточность; диабет типа II; почечную недостаточность; сепсис и системную гипертензию.

A1

202190952

202190952

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568154EA/042

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ РЕЦЕПТОРА APJ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к химическим структурным единицам (например, к соединению или фармацевтически приемлемой соли и/или гидрату, и/или пролекарству соединения), которые модулируют (например, проявляют агонизм) апелиновый рецептор (также называемые в настоящем изобретении, как рецептор APJ; символ гена "APLNR"). Настоящее изобретение также относится к содержащим их композициям, а также к другим способам их применения и получения. Химические структурные единицы применимы, например, для лечения субъекта (например, человека), у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. Неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают: (i) сердечно-сосудистое заболевание; (ii) метаболические нарушения; (iii) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с патологией сосудов; и (iv) органная недостаточность; (v) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с инфекциями (например, микробными инфекциями); и (vi) заболевания, нарушения или патологические состояния, которые являются последствиями или сопутствуют любому из указанных выше или любому, раскрытому в настоящем изобретении. Более конкретные неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают легочную гипертензию (например, РАН); сердечную недостаточность; диабет типа II; почечную недостаточность; сепсис; и системную гипертензию.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Легочная артериальная гипертензия (РАН) является тяжелым кардиопульмональным нарушением, характеризующимся ремоделированием сосудов легочных артериол, включая образование плексиформных и концентрических поражений, состоящих из пролиферирующих клеток сосудов. Предполагается, что РАН вызвана пролиферацией клеток и фиброзом мелких легочных артерий. Клинически РАН приводит к повышению давления в легочной артерии и последующей правожелудочковой недостаточности, что является одной из главных причин заболеваемости и смертности.

Смертность сильно возрастает и составляет 15%, 30% и 45% через 1, 2 и 3 года после постановки диагноза соответственно. См., например, Kim, J., *Mol. Cells* 2014; 37(3): 196-201 и Lau, E.M.T., *Nature Reviews*, 2017, 1-12.

Сахарный диабет типа 2 (диабет типа 2) характеризуется высоким содержанием глюкозы в крови и резистентностью к инсулину. Диабет типа 2, а также патологические состояния, которые сопутствуют или являются последствиями диабета типа 2, влияют на миллионы людей только в США. Диабет типа 2 часто связан с ожирением.

Апелиновый или APJ рецептор представляет собой связанный с белком G рецептор, содержащий 7 гидрофобных трансмембранных доменов (см., например, Kim, выше). Апелин (также известный, как APLN) представляет собой содержащий 36 аминокислот пептид, который у людей кодируется геном APLN и является эндогенным лигандом для рецептора APJ (см., например, O'Carroll, A-M., et al., *J Endocrinol* 2013, 219, R13-R35).

Система апелин/APJ содержится во многих тканях, таких как сердце, почки, поджелудочная железа, легкое, сосудистая сеть, центральная нервная система, печень, жировая ткань, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, надпочечники, эндотелий и плазма человека.

Кроме того, имеются данные о том, что апелин и APJ являются регуляторами центральных и периферических ответов на многочисленные гомеостатические нарушения, такие как регуляция и функция сердечно-сосудистой системы и функции; ангиогенез; гомеостаз жидкости; водный баланс; регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) оси; метаболический гомеостаз; метаболизм энергии; и функция почек. Например, имеется все больше данных о том, что передача сигналов APJ-апелин играет роль в поддержании гомеостаза сосудов легких (см., например, выше Kim). Данные также свидетельствуют от связи между апелинергической сигнализацией (например, апелиновый и APJ рецептор) и лечением патологических состояний, таких как сепсис, септический шок и почечная недостаточность (см., например, Coquerel, D., et al., *Critical Care* 2018, 22: 10). В качестве другого примера, апелин, синтезированный и секретированный адипоцитами, описан, как благоприятный адипокин, связанный с ожирением, и имеются дополнительные данные о возможной роли апелинового и APJ рецептора в метаболизме глюкозы и энергии (см. например, выше O'Carroll).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к химическим структурным единицам (например, к соединению или фармацевтически приемлемой соли и/или гидрату, и/или пролекарству соединения), которые модулируют (например, проявляют агонизм) апелиновый рецептор (также называемые в настоящем изобретении, как рецептор APJ; символ гена "APLNR"). Настоящее изобретение также относится к содержащим их композициям, а также к другим способам их применения и получения. Химические структурные единицы применимы, например, для лечения субъекта (например, человека), у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи

сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. Неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают: (i) сердечно-сосудистое заболевание; (ii) метаболические нарушения; (iii) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с патологией сосудов; и (iv) органную недостаточность; (v) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с инфекциями (например, микробными инфекциями); и (vi) заболевания, нарушения или патологические состояния, которые являются последствиями или сопутствуют любому из указанных выше или любому, раскрытому в настоящем изобретении. Более конкретные неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают легочную гипертензию (например, РАН); сердечную недостаточность; диабет типа II; почечную недостаточность; сепсис; системную гипертензию; идиопатический фиброз легких (IPF); и системный склероз.

"Агонист" рецептора APJ включает соединения, который на уровне белка непосредственно связываются с рецептором APJ или модифицируют его, так что увеличивается активность рецептора APJ, например, путем активации, стабилизации, изменения распределения или иным образом.

Некоторые химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, которые проявляют агонизм к рецептору APJ в меньшей степени, чем полный агонист рецептора APJ, в анализах могут действовать, как антагонисты, а также агонисты. Эти химические структурные единицы оказывают антагонистическое воздействие на активацию рецептора APJ с помощью полного агониста рецептора APJ, поскольку они предупреждают полный эффект взаимодействия рецептора APJ. Однако химические структурные единицы также сами в некоторой степени активируют активность рецептора APJ, обычно в меньшей степени, чем соответствующее количество полного агониста рецептора APJ. Такие химические структурные единицы в настоящем изобретении иногда называют "частичными агонистами рецептора APJ".

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, являются агонистами (например, полными агонистами) рецептора APJ. В других вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, являются частичными агонистами рецептора APJ.

В других вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, модулируют (например, проявляют агонизм) рецептор APJ линиеспецифическим образом. Соответственно, настоящее изобретение также относится к химическим структурным единицам которые обладают активностью, как содержащие асимметричные лиганды модуляторы (например, содержащие асимметричные лиганды агонисты). Активность рецептора APJ может модулировать (например, изменять или

искажать) конкурентные уровни передачи сигналов белка G в прямом направлении (активация) и рекруитмент β -аррестина. Показано, что передача сигналов рецептора APJ с помощью β -аррестина опосредует вызванную растяжением гипертрофию миокарда. См., например, Scimia, M.C., et al., Nature 2012, 488, 394-398. В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, модулируют (например, уменьшают, например, ослабляют, нарушают, ингибируют) передача сигналов β -аррестином. В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, модулируют (например, уменьшают, например, ослабляют, нарушают, ингибируют) рекруитмент β -аррестина.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, активируют или повышают уровни передачи сигналов белка G в прямом направлении.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, ингибируют или уменьшают уровни рекруитмента β -аррестина.

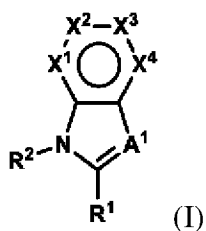
В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, активируют или повышают уровни рекруитмента β -аррестина.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, селективно модулируют (например, усиливают) один путь по сравнению с другим. Например, химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, могут активировать или усиливать уровни передачи сигналов белка G в прямом направлении и ингибировать или снижать уровни рекруитмента β -аррестина.

В других вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, могут активировать или усиливать уровни передачи сигналов белка G в прямом направлении и активировать или усиливать уровни рекруитмента β -аррестина. Например, химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, могут полностью проявить агонизм к β -аррестину и путям передачи сигналов белка G.

Обычно рецептор существует в активной (R_a) и неактивной (R_i) конформации. Некоторые соединения, которые влияют на рецептор, могут менять отношение R_a к R_i (R_a/R_i). Например, полный агонист увеличивает отношение R_a/R_i и может привести к "максимальному" эффекту насыщения. Частичный агонист, если он связан с рецептором, приводит к ответу, который слабее, чем оказываемый полным агонистом (например, эндогенным агонистом). Таким образом R_a/R_i для частичного агониста меньше, чем для полного агониста. Однако активность частичного агониста может быть больше или меньше активности полного агониста.

Одним объектом являются химические структурные единицы, включая соединения формулы I или их фармацевтически приемлемую соль:



в которой R^1 , R^2 , A^1 , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 могут быть такими, как определено в другой части настоящего изобретения.

Одним объектом являются фармацевтические композиции, которые включают химическую структурную единицу, описанную в настоящем изобретении (например, соединение, описанное в общем или в частности в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемую соль или содержащую его композицию) и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

Одним объектом являются способы модулирования (например, оказания агонистического воздействия, частично агонистического воздействия) активности рецептора APJ, которые включают взаимодействие рецептора APJ с химической структурной единицей, описанной в настоящем изобретении (например, соединением, описанным в общем или в частности в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его композицией). Способы включают *in vitro* способы, например, взаимодействие образца, который включает одну или большее количество клеток, каждая из которых независимо содержит один или большее количество рецепторов APJ, с химической структурной единицей. Способы также могут включать *in vivo* способы. Такие способы могут включать, например, введение химической структурной единицы субъекту (например, человеку), у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния (такого как, РАН; сердечная недостаточность; диабет типа II; сепсис; почечная недостаточность; и системная гипертензия). *In vivo* способы включают, но не ограничиваются только ими модулирование (например, снижение) постнагрузки для правого желудочка; модулирование (например, снижение) среднего давления в легочной артерии; модулирование (например, повышение) содержания инсулина; и модулирование (например, снижение) содержания глюкозы у субъекта (например, человека).

Другим объектом являются способы лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, в которых происходит снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. Способы

включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химической структурной единицы, описанной в настоящем изобретении (например, соединения, описанного в общем или в частности в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемой соли или содержащих его композиций).

Другим объектом настоящего изобретения являются способы лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. Способы включает введение химической структурной единицы, описанной в настоящем изобретении (например, соединения, описанного в общем или в частности в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемой соли или содержащих его композиций), в количестве, эффективном для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния.

Другим объектом являются способы лечения, которые включают введение субъекту химической структурной единицы, описанной в настоящем изобретении (например, соединения, описанного в общем или в частности в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемой соли или содержащих его композиций). Способы включают введение химической структурной единицы в количестве, эффективном для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, где уменьшение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния, и тем самым лечение заболевания, нарушения или патологического состояния.

Неограничивающим примером таких заболеваний, нарушений или патологических состояний является РАН. В некоторых вариантах осуществления РАН является идиопатическим. В других вариантах осуществления РАН является наследственным РАН, вызванным токсином или лекарственным средством РАН; или РАН, связанным с одним или большим количеством следующих: врожденное заболевание сердца, нарушения соединительной ткани (например, склеродермия, системная красная волчанка, системный склероз, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и синдром антифосфолипидных антител), портальная гипертензия, мутации BMPR2, шистозоматоз и инфекция HIV.

Другим неограничивающим примером таких заболеваний, нарушений или патологических состояний является сердечно-сосудистое заболевание, например, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистым заболеванием является сердечная недостаточность; например, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная

недостаточность, диабетическая сердечная недостаточность и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка, включая дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, дисфункцию правого желудочка, правожелудочковую недостаточность, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда, включая ремоделирование миокарда после инфаркта или после операции на сердце, и пороки клапанов сердца.

Еще одним неограничивающим примером таких заболеваний, нарушений или патологических состояний является метаболическое нарушение, такое как метаболический синдром; диабет (например, диабет типа 2); ожирение; связанные с ожирением нарушения; нарушенная переносимость глюкозы; и резистентность к инсулину.

Другие неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений и патологических состояний включают сепсис, септический шок, почечную недостаточность, системную гипертензию, идиопатический фиброз легких (IPF) и системный склероз.

Другие неограничивающие примеры включают заболевание коронарной артерии (CAD), не CAD атеросклеротические патологические состояния, включая заболевание периферических сосудов (PVD), атеросклероз аорты и артериосклероз сосудов головного мозга, диабетическую ретинопатию, ишемическое реперфузионное поражение, эмфизему, вызванное облучением поражение органа и ткани, регрессию желтого тела, склеродермию, системный склероз и болезни иммунной дисрегуляции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы идентификации и/или выбора субъекта (например, человека), для которого вероятно благоприятное влияние способов, описанных в настоящем изобретении, а также способов определения того, реагирует ли субъект (например, человек) на такие способы. В некоторых вариантах осуществления биологический образец, которым может являться, например и без наложения ограничений, образец продуктов дыхания, мокроты, ткани, плазмы или сыворотки, моча, берут у субъекта и значение конкретного параметра в образце определяют и сопоставляют с контрольным значением. В некоторых случаях контрольное значение можно определить по данным для одного или большего количества нормальных индивидуумов, не страдающих от подвергающегося лечению заболевания, нарушения или патологического состояния. В других случаях, контрольное значение также можно определить с помощью образца, ранее взятого у субъекта. Обычно более высокие (или повышенные) значения измеряемого параметра по сравнению с контрольным значением, определенным для нормального, не заболевшего индивидуума или популяции, показывают, что для субъекта полезны способы, описанные в настоящем изобретении. Меньшие значения обычно показывают, что пациент реагирует на терапию или, для субъекта, не подвергающегося такой терапии, что терапевтические способы могут не быть полезны для этого субъекта.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления субъект страдает от РАН или для него существует опасность заболевания РАН. Неограничивающие типичные

параметры, относящиеся к РАН представлены ниже.

В некоторых вариантах осуществления параметром является содержание LTB4. Например, исходное или эталонное значение LTB4 может равняться 100 пг/мл или более, 200 пг/мл или более, 300 пг/мл или более, 400 пг/мл или более, 500 пг/мл или более, 600 пг/мл или более, или 100 пг/мл или более. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение содержания LTB4 у субъекта уменьшается по сравнению с исходным или эталонным содержанием LTB4. Например, конечное значение содержания LTB4 у субъекта уменьшается до 600 пг/мл или менее, 500 пг/мл или менее, 400 пг/мл или менее, 300 пг/мл или менее, 200 пг/мл или менее, или 100 пг/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение содержания LTB4 равно 30 пг/мг ткани или менее, 20 пг/мг ткани или менее, 10 пг/мг ткани или менее, 7,5 пг/мг ткани или менее, или 5 пг/мг ткани или менее. В других вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение содержания LTB4 меньше, чем исходное значение содержания LTB4 в 2 раза или более, 3 раза или более, 4 раза или более или 5 раз или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является сопротивление легочных сосудов (PVR). Исходное или эталонное значение PVR может равняться 200 дин.с/см⁵ или более, 240 дин.с/см⁵ или более, 300 дин.с/см⁵ или более, 400 дин.с/см⁵ или более, 500 дин.с/см⁵ или более, 600 дин.с/см⁵ или более, 700 дин.с/см⁵ или более, или 800 дин.с/см⁵ или более. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение PVR уменьшается по сравнению с исходным или эталонным значением PVR на 70 дин.с/см⁵ или более, 100 дин.с/см⁵ или более, 130 дин.с/см⁵ или более, или 160 дин.с/см⁵ или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является давление в легочной артерии (РАР). Исходное или эталонное значение РАР может равняться 20 мм рт. ст. или более, 25 мм рт. ст. или более, 30 мм рт. ст. или более, 35 мм рт. ст. или более, 40 мм рт. ст. или более, 45 мм рт. ст. или более, 50 мм рт. ст. или более, 60 мм рт. ст. или более, или 70 мм рт. ст. или более. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение РАР уменьшается по сравнению с исходным или эталонным значением РАР на 0,5 мм рт. ст. или более, 1 мм рт. ст. или более, 1,5 мм рт. ст. или более, 5 мм рт. ст. или более, 10 мм рт. ст. или более, 20 мм рт. ст. или более, 30 мм рт. ст. или более, 40 мм рт. ст. или более, или 50 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления субъект обладает средним давлением в легочной артерии, превышающим 25 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления параметром является сердечный индекс (CI). Исходное или эталонное значение CI может равняться 5 л/мин/м² или менее, 2,5 л/мин/м² или менее, 2 л/мин/м² или менее, 1,5 л/мин/м² или менее, или 1 л/мин/м² или менее. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является

эффективным, если после начала лечения конечное значение CI увеличивается по сравнению с исходным или эталонным значением CI на 0,1 или более, 0,2 или более, 0,3 или более, 0,4 или более, 0,5 или более, 1 или более, или 2 или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является давление в концевых легочных капиллярах (PCWP). Исходное или эталонное значение PCWP может равняться 36 мм рт. ст. или менее, 24 мм рт. ст. или менее, 18 мм рт. ст. или менее, 10 мм рт. ст., или 5 мм рт. ст. или менее. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение PCWP увеличивается по сравнению с исходным или эталонным значением PCWP на 0,2 мм рт. ст. или более, 0,3 мм рт. ст. или более, 0,4 мм рт. ст. или более, 0,5 мм рт. ст. или более, 0,6 мм рт. ст. или более, 1 мм рт. ст. или более, или 5 мм рт. ст. или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является давление в правом предсердии (RAP). Исходное или эталонное значение RAP может равняться 4 мм рт. ст. или более, 6 мм рт. ст. или более, 8 мм рт. ст. или более, 10 мм рт. ст. или более, 12 мм рт. ст. или более, 16 мм рт. ст. или более, 20 мм рт. ст. или более, или 25 мм рт. ст. или более. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение RAP у субъекта уменьшается по сравнению с исходным или эталонным значением RAP на 5 мм рт. ст. или более, 2,5 мм рт. ст. или более, 1 мм рт. ст. или более, 0,5 мм рт. ст. или более, или 0,2 мм рт. ст. или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является проходимое пешком за 6 мин расстояние (6 MWD). Исходное или эталонное значение 6 MWD может равняться 50 м или менее, 100 м или менее, 200 м или менее, 300 м или менее, 400 м или менее, или 500 м или менее. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение 6 MWD у субъекта увеличивается по сравнению с исходным или эталонным значением 6 MWD на 10 м или более, 15 м или более, 20 м или более, 25 м или более, 30 м или более, или 50 м или более. Альтернативно или кроме того, лечение, предложенное в настоящем изобретении, является эффективным, если после начала лечения конечное значение 6 MWD у субъекта увеличивается на 3% или более, 4% или более, 5% или более, 10% или более, или 20% или более по сравнению с исходным значением.

В некоторых вариантах осуществления параметром является содержание мозгового натрийуретического пептида (BNP). Исходное или эталонное значение BNP может равняться 60 пг/мл или более, 80 пг/мл или более, 100 пг/мл или более, 120 пг/мл или более, 140 пг/мл или более, 200 пг/мл или более, 500 пг/мл или более, или 1000 пг/мл или более. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение BNP у субъекта уменьшается по сравнению с исходным или эталонным значением BNP. Например, конечное значение BNP у субъекта может уменьшиться на 1 пг/мл или более, 2 пг/мл или более, 5 пг/мл или более, 10 пг/мл или более, 20 пг/мл или более, 100 пг/мл или более, 500 пг/мл или более, или 1000 пг/мл или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является содержание атриального натрийуретического пептида (ANP). Исходное или эталонное значение ANP может равняться 60 пг/мл или более, 80 пг/мл или более, 100 пг/мл или более, 120 пг/мл или более, 140 пг/мл или более, 200 пг/мл или более, 500 пг/мл или более, или 1000 пг/мл или более. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение ANP у субъекта уменьшается по сравнению с исходным или эталонным значением ANP. Например, конечное значение ANP у субъекта может уменьшиться на 1 пг/мл или более, 2 пг/мл или более, 5 пг/мл или более, 10 пг/мл или более, 20 пг/мл или более, 100 пг/мл или более, 500 пг/мл или более, или 1000 пг/мл или более.

В некоторых вариантах осуществления параметром является диффузионная способность легких (DLCO) или диффузионная способность для CO, которую также можно использовать в способах в качестве параметра для определения эффективности. Исходное или эталонное значение DLCO может равняться 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 50% или менее, 45% или менее, или 40% или менее. В некоторых вариантах осуществления предложенное лечение является эффективным, если после начала лечения конечное значение DLCO увеличивается по сравнению с исходным значением. Например, конечное значение DLCO может увеличиться по сравнению с исходным или эталонным значением DLCO на 1% или более, 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более, или 50% или более.

Другим объектом настоящего изобретения являются способы уменьшения опасности правожелудочковой недостаточности у субъекта, нуждающегося в таком уменьшении, способ включает введение субъекту эффективного количества химической структурной единицы, описанной в настоящем изобретении.

Способы, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно включать лечение одного или большего количества патологических состояний, которые связаны, сопутствуют или являются последствиями любого одного или большего количества патологических состояний, описанных в настоящем изобретении.

Например, способы могут дополнительно включать лечение одного или большего количества патологических состояний, которые связаны, сопутствуют или являются последствиями РАН, например, ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистым заболеванием является сердечная недостаточность, например, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, диабетическая сердечная недостаточность и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, включая дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, дисфункция правого желудочка, правожелудочковая недостаточность, гипертрофия сердца, ремоделирование миокарда, включая ремоделирование миокарда после инфаркта или после операции на сердце и пороки клапанов сердца.

В качестве другого примера, способы могут дополнительно включать лечение одного или большего количества патологических состояний, которые сопутствуют или являются последствиями диабета (например, диабет типа 2), таких как ожирение, связанные с ожирением нарушения, метаболический синдром, нарушенная переносимость глюкозы; резистентность к инсулину; факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, заболевание коронарной артерии, заболевание периферической артерии, цереброваскулярное заболевание, гипертензия и факторы риска, связанные с нерегулируемым содержанием холестерина и/или содержанием липидов, и/или воспалением), ретинопатия, нефропатия, невропатия, NASH, перелом кости и когнитивная дисфункция.

Способы могут дополнительно включать введение одного или большего количества других терапевтических средств (например, в комбинации с химической структурной единицей, описанной в настоящем изобретении).

Варианты осуществления могут включать одно или большее количество следующих благоприятных характеристик.

Пептид апелин является лабильным; поэтому может наблюдаться только сильное фармакодинамическое воздействие пептида апелина. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают относительно высокой метаболической стабильностью и это позволяет наблюдать несильное фармакодинамическое воздействие.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, могут привести к пониженному давлению в предсердии в дополнение к увеличению минутного сердечного выброса.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, могут селективно активировать путь белка G с помощью рецептора APJ, и тем самым уменьшать тахифилаксию, часто связывающуюся с введением активных агонистов. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, сами по себе могут уменьшать связанную с аррестином гипертрофию сердца.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, могут обладать плеiotропной способностью (например, кардиотонической активностью, обеспечивать кардиоренальную защиту и регулировать гомеостаз жидкости).

Другие варианты осуществления включают описанные в Подробном описании изобретения и/или в формуле изобретения.

Дополнительные определения

Для облегчения понимания раскрытия настоящего изобретения ниже определен ряд дополнительных терминов. Обычно номенклатура, используемая в настоящем изобретении, и лабораторные методики в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанная в настоящем изобретении, известна и обычно используется в

данной области техники. Если не приведены другие определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обычно обладают такими значениями, которые обычно понимает специалист с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, которые указаны в описании и приложениях, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

При использовании в настоящем изобретении термин "рецептор APJ" включает, без наложения ограничений, нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и антисмысловые полинуклеотидные нити, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, гомологические и/или ортологические APJ или молекулы рецептора APJ, изоформы, прекурсоры, мутанты, варианты, производные, сплайсинговые варианты, аллели, различные соединения и их активные фрагменты.

Термин "приемлемый" применительно к препарату, композиции или ингредиенту при использовании в настоящем изобретении означает не оказывающий стойкого вредного влияния на общее состояние здоровья подвергающегося лечению субъекта.

"API" означает активный фармацевтический ингредиент.

Термин "IC50" или "EC50" означает количество, концентрацию или дозу соединения, которая необходима для 50% подавления или активации максимального ответа в исследовании, в которое определяют такой ответ.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает достаточное количество вводимой химической структурной единицы (например, соединения, описанного в общем или в частности в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемой соли или содержащих его композиций), которая обеспечит определенную степень смягчения одного или большего количества симптомов подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желательное изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений означает количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем изобретении, необходимое для клинически значимого ослабления симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любое отдельном случае определяется с помощью любой подходящей методики, такой как исследование с повышением дозы.

Термин "инертный наполнитель" или "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или разбавитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или капсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в том смысле, что он совместим с

другими ингредиентами фармацевтического препарата и подходит для использования при соприкосновении с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других затруднений или осложнений при разумном отношении польза/риск. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает препарат соединения, который не вызывает значительного раздражения организма, в который его вводят, и не нарушает биологическую активность и характеристики соединения. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают по реакции соединений, описанных в настоящем изобретении, с кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. п. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают по реакции соединения, содержащего кислотную группу, описанного в настоящем изобретении, с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, соль с органическими основаниями, такими как дихлоргексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п., или по другим определенным ранее методикам. На фармакологически приемлемую соль не налагают особые ограничения, если ее можно использовать в лекарственных средствах. Примеры соли, которую соединения, описанные в настоящем изобретении, образует с основанием включают следующие: соли с неорганическими основаниями, такие как соли натрия, калия, магния, кальция и алюминия; соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Солями могут быть соли присоединения с кислотами, конкретными примерами которых являются соли присоединения со следующими: неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислыми аминокислотами, такими как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин "фармацевтическая композиция" означает смесь соединения, описанного в настоящем изобретении, с другими химическими компонентами (в настоящем

изобретении совместно называемыми, как "инертные наполнители"), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или загущающие агенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники имеется много методик введения соединения, включая, но не ограничиваясь только ими ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, глазное, пульмональное и местное введение.

Термин "субъект" означает животное, включая, но не ограничиваясь только ими, примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины "субъект" и "пациент" в настоящем изобретении используются взаимозаменяемым образом применительно, например, к млекопитающему, такому как человек.

Термины "лечить", "лечение" в контексте лечения заболевания, нарушения или патологического состояния включают облегчение протекания или устранение нарушения, заболевания или патологического состояния или одного или большего количества симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или патологическим состоянием; или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, нарушения или патологического состояния или одного или большего количества его симптомов.

Термин "галоген" означает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I).

Термин "алкил" означает углеводородную цепь, которая может быть линейной цепью или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₁₀ показывает, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изопропил, трет-бутил, н-гексил.

Термин "галогеналкил" означает алкил, в котором один или большее количество атомов водорода заменены независимо выбранным галогеном.

Термин "алкоксигруппа" означает -О-алкильный радикал (например, -OCH₃).

Термин "галогеналкоксигруппа" означает -О-галогеналкильный радикал (например, -OCH₃).

Термин "алкилен" означает разветвленный или неразветвленный двухвалентный алкил (например, -CH₂-).

Термин "арилен" и т. п. означает двухвалентные формы кольцевой системы, в данном случае двухвалентный арил.

Термин "алкенил" означает углеводородную цепь, которая может быть линейной цепью или разветвленной цепью, содержащей одну или большее количество двойных углерод-углеродных связей. Алкенильный фрагмент содержит указанное количество атомов углерода. Например, C₂₋₆ показывает, что группа может содержать от 2 до 6 (включительно) атомов углерода.

Термин "алкинил" означает углеводородную цепь, которая может быть линейной цепью или разветвленной цепью, содержащей одну или большее количество тройных углерод-углеродных связей. Алкинильный фрагмент содержит указанное количество

атомов углерода. Например, C_{2-6} показывает, что группа может содержать от 2 до 6 (включительно) атомов углерода.

Термин "арил" означает содержащую 6 атомов углерода моноциклическую, содержащую 10 атомов углерода бициклическую или содержащую 14 атомов углерода трициклическую ароматическую кольцевую систему, где 0, 1, 2, 3 или 4 атомов каждого кольца могут быть замещены заместителем и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим и где по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим, например, тетрагидронафтил. Примеры арильных групп также включают фенил, нафтил и т. п.

Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении включает насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа необязательно может быть замещенной. Предпочтительные циклоалкильные группы включают, без наложения ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероарил" означает ароматическую 5-8-членную моноциклическую, 8-12-членную бициклическую, или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-3 гетероатома, если она моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если она бициклическая или 1-9 гетероатомов, если она трициклическая, указанные гетероатомы выбраны из группы, включающей O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6, или 1-9 гетероатомов N, O или S, если она моноциклическая, бициклическая или трициклическая соответственно), где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и где по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим (но не является кольцом, которое содержит гетероатом, например, тетрагидроизохинолинил. Типичные гетероарильные системы образованы из следующих кольцевых систем, но не ограничиваются только ими: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол ($=[1,3]$ оксазол), изоксазол ($=[1,2]$ оксазол), тиазол ($=[1,3]$ тиазол), изотиазол ($=[1,2]$ тиазол), $[1,2,3]$ триазол, $[1,2,4]$ триазол, $[1,2,4]$ оксадиазол, $[1,3,4]$ оксадиазол, $[1,2,4]$ тиадиазол, $[1,3,4]$ тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, $[1,2,3]$ триазин, $[1,2,4]$ триазин, $[1,3,5]$ триазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен $[1,3]$ бензоксазол, $[1,3]$ бензотиазол, бензимидазол, индазол, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, разные нафтиридины, например, $[1,8]$ нафтиридин, разные тиенопиридины, например, тиено $[2,3-b]$ пиридин и пурин.

Термин "гетероциклил" означает неароматическую 5-8-членную моноциклическую, 8-12-членную бициклическую, или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему, содержащую 1-3 гетероатома, если она моноциклическая, 1-6

гетероатомов, если она бициклическая или 1-9 гетероатомов, если она трициклическая, указанные гетероатомы выбраны из группы, включающей O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если она моноциклическая, бициклическая или трициклическая соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и т. п.

Кроме того, предполагается, что атомы, образующие соединения предложенных вариантов осуществления включают все изотопные формы таких атомов. Изотопы при использовании в настоящем изобретении включают атомы, обладающие одинаковыми атомными номерами, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без наложения ограничений, изотопы водорода включают тритий и дейтерий и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, могут включать разные стереохимические формы. Соединения также включают диастереоизомеры, а также оптические изомеры, например, смеси энантиомеров (включая атропоизомеры), включая рацемические смеси, а также отдельные энантиомеры и диастереоизомеры, которые возникают вследствие структурной асимметрии в некоторых соединениях. Разделение отдельных изомеров или селективный синтез отдельных изомеров проводят по разным методикам, которые хорошо известны практикующим специалистам в данной области техники. Если не указано иное, если раскрытое соединение названо или изображено с помощью структуры без указания стереохимической конфигурации и содержит один или большее количество хиральных центров, следует понимать, что оно представляет все возможные стереоизомеры соединения. Например, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})-\text{R}^4$ включает энантиомер:



и энантиомер: , а также их смесь (например, рацемическую смесь).

Особенности одного или большего количества вариантов осуществления настоящего изобретения представлены в приведенном ниже описании и в приложении, которое явно считается частью настоящего изобретения. Другие особенности и преимущества также будут очевидны из формулы изобретения.

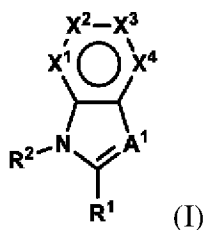
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к химическим структурным единицам (например, к соединению или фармацевтически приемлемой соли и/или гидрату, и/или пролекарству соединения), которые модулируют (например, проявляют агонизм) апелиновый рецептор (также называемые в настоящем изобретении, как рецептор APJ; символ гена "APLNR"). Настоящее изобретение также относится к содержащим их композициям, а также к другим способам их применения и получения. Химические структурные единицы применимы, например, для лечения субъекта (например, человека), у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором

снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. Неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают: (i) сердечно-сосудистое заболевание; (ii) метаболические нарушения; (iii) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с патологией сосудов; и (iv) органная недостаточность; (v) заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с инфекциями (например, микробными инфекциями); и (vi) заболевания, нарушения или патологические состояния, которые являются последствиями или сопутствуют любому из указанных выше или любому, раскрытому в настоящем изобретении. Более конкретные неограничивающие примеры таких заболеваний, нарушений или патологических состояний включают легочную гипертензию (например, РАН); сердечную недостаточность; диабет типа II; почечную недостаточность; сепсис; и системную гипертензию.

Соединения формулы (I)

Одним объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль:



или их фармацевтически приемлемая соль;

где:

A¹ означает CH или N;

каждый из X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих:
N и CR³;

R¹ означает:

(i) -(Y¹)_n-Y², где:

n равно 0 или 1;

Y¹ означает C₁₋₆ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-6 R^a; и

Y² означает:

(a) C₃₋₁₀ циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b;

(b) C₆₋₁₀ арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c;

(c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c, или

(d) гетероцикл, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b,

или

(ii) -Z¹-Z²-Z³, где:

Z¹ означает C₁₋₃ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a;

Z² означает -N(H)-, -N(R^d)-, -O- или -S-; и

Z³ означает C₂₋₇ алкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a;

или

(iii) C₃₋₁₀ алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a;

или

(iv) -Z⁴-Z⁵-Z⁶-Y², где:

Z⁴ означает C₁₋₃ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a;

Z⁵ означает -N(H)-, -N(R^d)-, -O- или -S-;

Z⁶ означает C₁₋₄ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a; и

Y² является таким, как определено выше;

R² означает:

(i) C₆₋₁₀ арил, который необязательно дополнительно замещен с помощью 1-4 R^c;

(ii) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c;

(iii) C₃₋₁₀ циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b;

(iv) гетероцикл, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b; или

(v) C₁₋₁₀ алкил, который необязательно замещен с помощью 1-6 независимо выбранных R^a;

в каждом случае R³ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -L⁴-R⁴, H и R^c;

в каждом случае L⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) ординарная связь;

(ii) N(H), N(R^d) или N(R⁴);

(iii) -N(H)S(O)₁₋₂- или -N(R^d)S(O)₁₋₂-;

- (iv) $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{H})-$ или $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{d}})-$;
- (v) $-\text{O}-$;
- (vi) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;
- (vii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{d}})-$;
- (viii) $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})-$;
- (ix) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
- (x) $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})(=\text{NH})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})(=\text{NH})$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})-$;
- (xi) $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{NR}^{\text{d}}-$ или $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})\text{NR}^{\text{d}}-$;
- (xii) $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})-$ или $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})-$; и
- (xiii) $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{H})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{H})-$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{d}})-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{d}})-$;

в каждом случае R^4 независимо означает:

- (i) $-(\text{Y}^3)_p-\text{Y}^4$, где:

p равно 0 или 1;

Y^3 означает C_{1-6} алкилен или C_{1-6} алкенилен, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-6 R^{a} , и

Y^4 означает:

- (a) C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^{b} ,
- (b) C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^{c} ;
- (c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $\text{N}(\text{R}^{\text{d}})$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^{c} , или

(d) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $\text{N}(\text{R}^{\text{d}})$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^{b} ,

или

- (ii) C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкенил или C_{1-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-6 независимо выбранных R^{a} ;

в каждом случае R^{a} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: $-\text{OH}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$; цианогруппа и C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

в каждом случае R^{b} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-6} алкил; C_{1-4} галогеналкил; $-\text{OH}$; оксигруппа; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; -

$C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ алкил})$; цианогруппа; и C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) C_{1-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4

независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

- (x) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xi) $-NR^eR^f$;
- (xii) $-OH$;
- (xiii) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа;
- (xv) $-NO_2$;
- (xvi) $-C(=O)(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xvii) $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xviii) $-C(=O)OH$,
- (xix) $-C(=O)N(R')(R'')$ и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа;

в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) $-OH$;
- (iv) $-NO_2$;
- (v) $-C(=O)(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (vi) $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (vii) $-C(=O)OH$; и
- (viii) $-NH_2$;

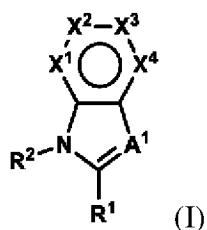
R^d выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-C(O)(C_{1-4} \text{ алкил})$; $-C(O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ алкил})$; $-OH$; и C_{1-4} алкоксигруппа;

в каждом случае R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H ; C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-C(O)(C_{1-4} \text{ алкил})$; $-C(O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ алкил})$; $-OH$; и C_{1-4} алкоксигруппа; или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует кольцо, включающее 3-8

кольцевых атомов, где кольцо включает: (а) 1-7 кольцевых атомов углерода, каждый из которых замещен с помощью 1-2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: Н и C_{1-3} алкил; и (b) 0-3 кольцевых гетероатома (в дополнение атомам азота, присоединенным к R' и R''), которые все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $N(R^d)$, О и S; и

в каждом случае R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из следующих: Н и C_{1-4} алкил; или R' и R'' вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует кольцо, включающее 3-8 кольцевых атомов, где кольцо включает: (а) 1-7 кольцевых атомов углерода, каждый из которых замещен с помощью 1-2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: Н и C_{1-3} алкил; и (b) 0-3 кольцевых гетероатома (в дополнение атомам азота, присоединенным к R' и R''), которые все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $N(R^d)$, О и S.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли:



где:

A^1 означает CH или N;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N и CR^3 (например, каждый из X^1 и X^4 независимо означает CH или N; и каждый из X^2 и X^3 независимо означает CR^3 или N), при условии, что 1-3 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означают N;

R^1 означает:

(i) $-(Y^1)_n-Y^2$, где:

n равно 0 или 1;

Y^1 означает C_{1-6} алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-6 R^a ; и

Y^2 означает:

(a) C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ,

(b) C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, О и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , или

(d) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и О, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо

выбранных R^b ,

или

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$, где:

Z^1 означает C_{1-3} алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a ;

Z^2 означает $-N(H)-$, $-N(R^d)-$, $-O-$ или $-S-$; и

Z^3 означает C_{2-7} алкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a ;

или

(iii) C_{3-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ;

или

(iv) $-Z^4-Z^5-Z^6-Y^2$, где:

Z^4 означает C_{1-3} алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a ;

Z^5 означает $-N(H)-$, $-N(R^d)-$, $-O-$ или $-S-$;

Z^6 означает C_{1-4} алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a ; и

Y^2 является таким, как определено выше;

R^2 означает:

(i) C_{6-10} арил, который необязательно дополнительно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(ii) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c ;

(iii) C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ;

(iv) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b ; или

(v) C_{1-10} алкил, который необязательно замещен с помощью 1-6 независимо выбранных R^a

в каждом случае R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: $-L^4-$, R^4 , H и R^c ;

в каждом случае L^4 независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) ординарная связь;

(ii) $N(H)$, $N(R^d)$ или $N(R^4)$;

(iii) $-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}-$;

(iv) $-S(O)_{1-2}N(H)-$ или $-S(O)_{1-2}N(R^d)-$;

(v) $-O-$;

(vi) $-S(O)_{0-2}-$;

(vii) $-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

(viii) $-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$;

(ix) $-C\equiv C$;

(x) $-N(H)S(O)(=NH)-$, $-N(R^d)S(O)(=NH)$, $-N(H)S(O)(=NR^d)-$ или $-N(R^d)S(O)(=NR^d)-$

(xi) $-S(O)(=NH)NH-$, $-S(O)(=NR^d)NH-$, $-S(O)(=NH)NR^d-$ или $-S(O)(=NR^d)NR^d-$; и

(xii) $-S(O)(=NH)-$ или $-S(O)(=NR^d)-$;

в каждом случае R^4 независимо означает:

(i) $-(Y^3)_p-Y^4$, где:

p равно 0 или 1;

Y^3 означает C_{1-6} алкилен или C_{1-6} алкенилен, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-6 R^a , и

Y^4 означает:

(a) C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ,

(b) C_{6-10} арил, который необязательно дополнительно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , или

(d) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b ,

или

(ii) C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкенил или C_{1-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ;

в каждом случае R^a независимо выбран из группы, состоящей из следующих: $-OH$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); цианогруппа и C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-6} алкил; C_{1-4} галогеналкил; $-OH$; оксогруппа; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); цианогруппа; и C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) галоген;

(ii) цианогруппа;

(iii) C_{1-6} алкил;

(iv) C_{2-6} алкенил;
 (v) C_{2-6} алкинил;
 (vi) C_{1-4} галогеналкил;
 (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
 (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
 (ix) $-(C_{0-3}$ алкилен)- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

(x) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил);
 (xi) $-NR^eR^f$;
 (xii) $-OH$;
 (xiii) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$;
 (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа;
 (xv) $-NO_2$;
 (xvi) $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил);
 (xvii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил);
 (xviii) $-C(=O)OH$;
 (xix) $-C(=O)N(R')(R'')$; и
 (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа;

в каждом случае R^e независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) галоген;
 (ii) цианогруппа;
 (iii) $-OH$;
 (iv) $-NO_2$;
 (v) $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил);
 (vi) $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил);
 (vii) $-C(=O)OH$; и
 (viii) $-NH_2$;

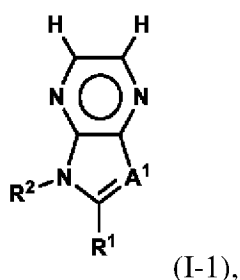
R^d выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-C(O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); $-OH$; и C_{1-4} алкоксигруппа;

в каждом случае R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H ; C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-C(O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); $-OH$; и C_{1-4} алкоксигруппа; или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует кольцо, включающее 3-8 кольцевых атомов, где кольцо включает: (a) 1-7 кольцевых атомов углерода, каждый из которых замещен с помощью 1-2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: H и C_{1-3} алкил; и (b) 0-3 кольцевых гетероатома (в дополнение атомам азота, присоединенным к R' и R''), которые все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $N(R^d)$, O и S ; и

в каждом случае R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

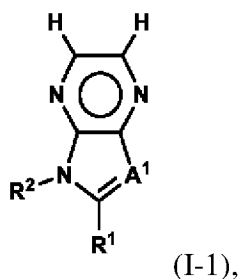
H и C₁₋₄ алкил; или R' и R'' вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует кольцо, включающее 3-8 кольцевых атомов, где кольцо включает: (a) 1-7 кольцевых атомов углерода, каждый из которых замещен с помощью 1-2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: H и C₁₋₃ алкил; и (b) 0-3 кольцевых гетероатома (в дополнение атомам азота, присоединенным к R' и R''), которые все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N(R^d), O и S.

В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что, если соединение описывается формулой (I-1):



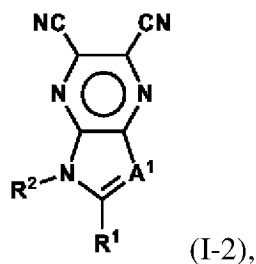
R¹ не означает незамещенный фенил, пара-диметиламинофенил, пара-аминосульфенилфенил и незамещенный 4-пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что, если соединение описывается формулой (I-1):



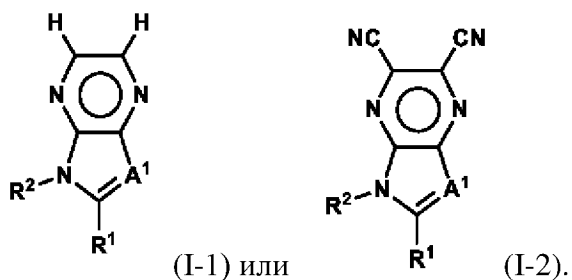
R¹ не означает незамещенный фенил, пара-монозамещенный фенил и незамещенный пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что, если соединение описывается формулой (I-2):

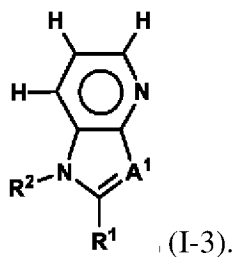


R¹ не означает незамещенный фенил.

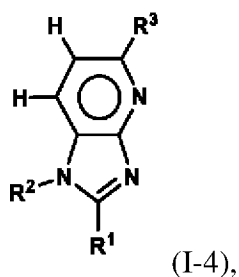
В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что соединение не представляет собой соединение формулы (I-1) или формулы (I-2):



В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что соединение не описывается формулой (I-3):

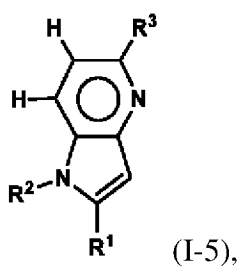


В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что, если соединение описывается формулой (I-4):



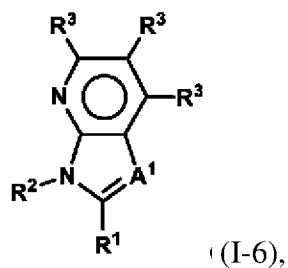
R^1 не означает пара-монозамещенный фенил (например, пара-фторфенил).

В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что, если соединение описывается формулой (I-5):



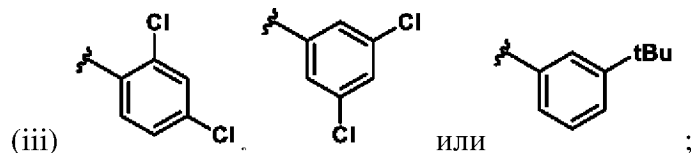
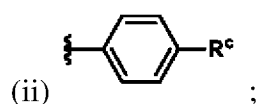
R^3 не означает трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления установлено условие о том, что, если соединение описывается формулой (I-6):

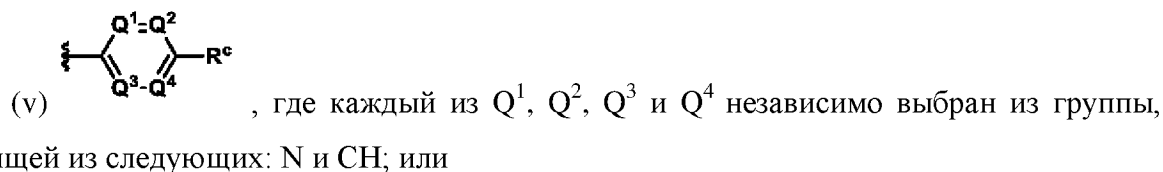


R^2 не означает:

(i) незамещенный фенил;

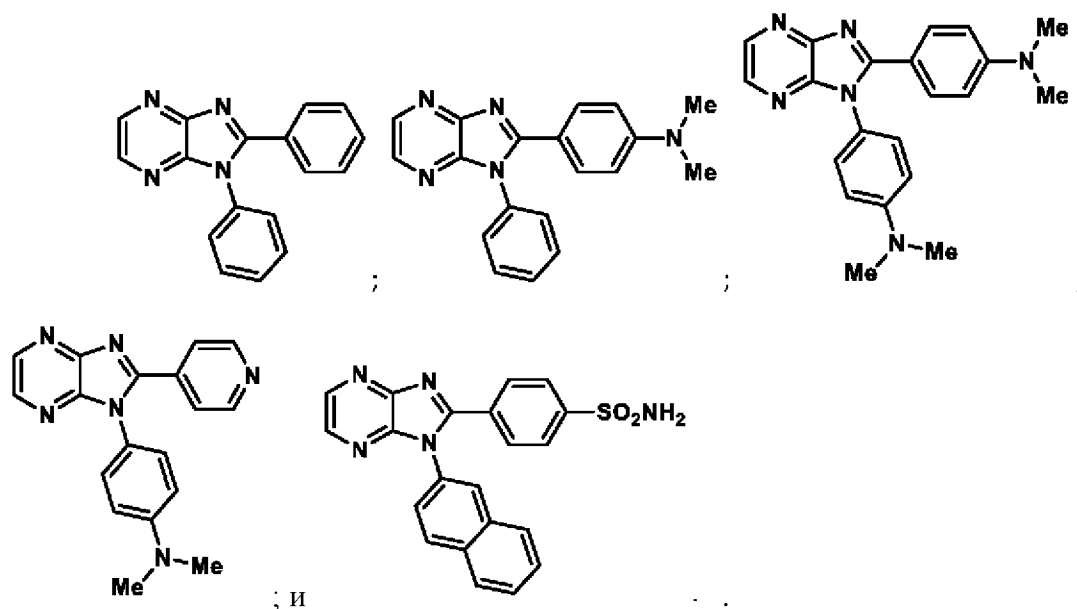


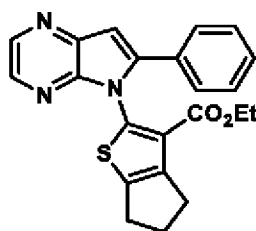
(iv) незамещенный пиридинил;



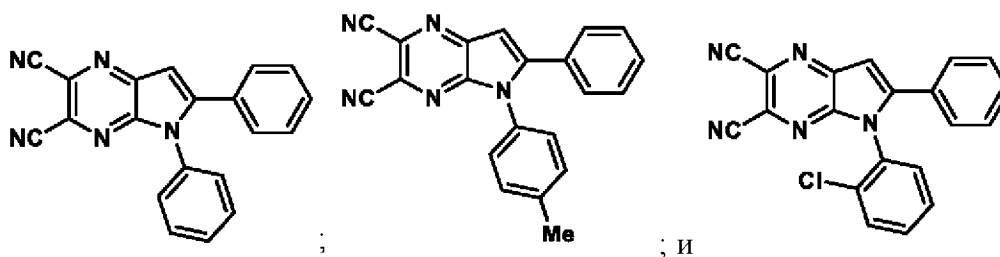
(vi) гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^c .

В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой одно или большее количество следующих:





В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой одно или большее количество следующих:



В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой раскрытые в публикации European Journal of Medicinal Chemistry (2014), 86, 270-278. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Tetrahedron Letters (2012), 53(25), 3126-3130. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Organic Letters (2011), 13(24), 6516-6519. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации заявки на патент U.S. № 2012/0095037 и/или патенте U.S. 8362019.

В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации Angewandte Chemie, International Edition (2018), 57(5), 1399-1403. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Organic Letters (2017), 19(19), 5118-5121. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Tetrahedron (2009), 65(44), 8930-8939. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Organic Letters (2016), 18(13), 3250-3253. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Organic & Biomolecular Chemistry (2015), 13(21), 6047-6058. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Chemistry - A European Journal (2013), 19(49), 16760-16771. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Organic & Biomolecular Chemistry (2013), 11(18), 3064-3072. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Organic Letters (2011), 13(24), 6516-6519. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(13), 3595-3599. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляют собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № 2015/073528. В некоторых

вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № 2012/146667. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № 2001/030778. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на патент U.S. № 2012/0095037.

В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации Journal of Medicinal Chemistry (2012), 55(11), 5291-5310. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации Tetrahedron Letters (2000), 41(28), 5383-5386. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № WO 2017/171234. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № WO 2016/176460. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на патент Японии № JP 2013/018771 и/или JP 5959330. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № WO 2011/153310. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № WO 2011/082270. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на патент Австралии № AU 2010/331175 и/или публикации заявки на патент U.S. № 2012/0258951 и/или U.S. 2014/0194407. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на международный патент № WO 2010/051245 и/или публикации заявки на патент U.S. № US 2011/0207750. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в WO 2010/030360. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на европейский патент № EP 1878724 и/или патенте U.S. 8188282. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в заявке на международный патент № WO 2007/075629. В некоторых вариантах осуществления соединения не представляет собой раскрытые в публикации заявки на патент Японии № JP 2000/302754 и/или патенте U.S. No. 6358634.

Переменная A^1 и X^1 - X^4

В некоторых вариантах осуществления A^1 означает N.

В других вариантах осуществления A^1 означает CH.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^1 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: CH и N.

В некоторых вариантах осуществления 1-2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означают N.

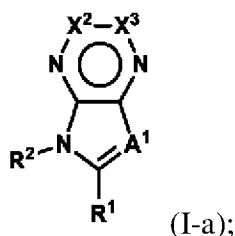
В некоторых вариантах осуществления 1-2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означают N; и 2-3 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 все независимо выбраны из числа CR³.

В некоторых вариантах осуществления 1-2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означают

N; и каждый из X^1 и X^4 независимо означает N или CH.

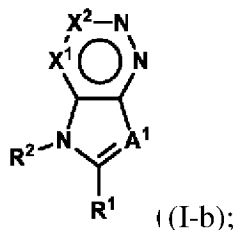
В некоторых вариантах осуществления два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означают N; и другие два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-a):



или его фармацевтически приемлемая соль.

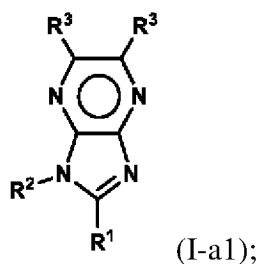
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-b):



или его фармацевтически приемлемая соль.

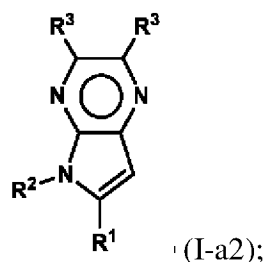
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означают N, другие два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из числа CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-a1):



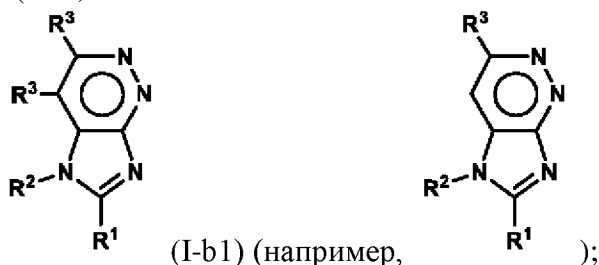
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-a2):



или его фармацевтически приемлемая соль.

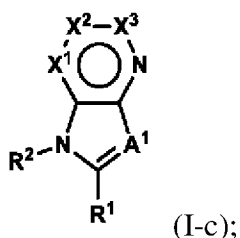
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-b1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

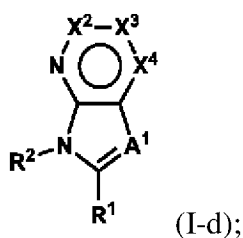
В некоторых вариантах осуществления один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означает N; и другие три из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-c):



или его фармацевтически приемлемая соль.

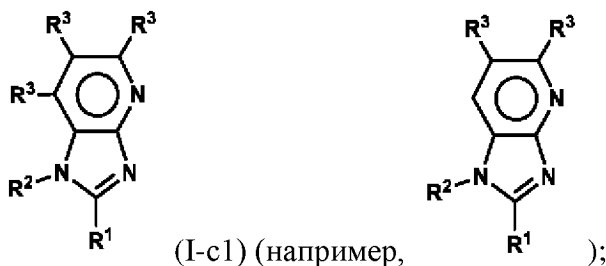
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-d):



или его фармацевтически приемлемая соль.

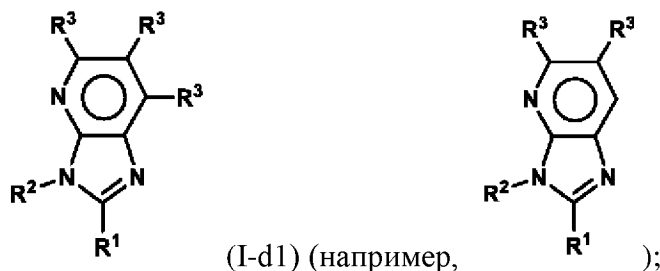
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означает N, другие три из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбраны из числа CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-c1):



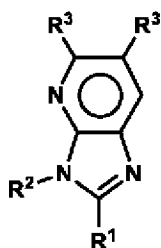
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-d1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-d1) описывается следующей формулой:



где: один R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: $-L^4-R^4$ и R^c ; второй R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, $-L^4-R^4$, и R^c ; R^1 означает (i) $-(Y^1)_n-Y^2$, где:

n равно 0;

Y^2 означает:

(a) частично ненасыщенный C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ,

(b) C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , или

(d) частично ненасыщенный гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b ; и

R^2 означает:

(i) C_{6-10} арил, который необязательно дополнительно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(ii) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из

следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c;

(iii) частично ненасыщенный C₃₋₁₀ циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b; или

(iv) частично ненасыщенный гетероцикл, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b.

Переменная R¹

В некоторых вариантах осуществления R¹ означает -(Y¹)_n-Y².

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

В других вариантах осуществления n равно 1. В некоторых из этих вариантов осуществления Y¹ означает C₁₋₃ алкилен.

В некоторых вариантах осуществления Y² означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления Y² означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c; или гетероарил, включающий 5 или 9-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c; В некоторых из предыдущих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления Y² означает гетероарил, включающий 5-6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c. В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления Y² означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома представляют собой N и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с

помощью 1-4 независимо выбранных R^c . Например, Y^2 может означать пиридил (например, 2-пиридил или 6-пиридил), где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-4 (например, 1, 2, 3, или 4) независимо выбранных R^c (например, Y^2 означает пиридил (например, 2-пиридил или 6-пиридил), где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены одним независимо выбранным R^c). В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^c . Например, Y^2 может означать пирозолил, оксазолил, или тиазолил, где любой замещаемый атом азота необязательно замещен с помощью R^d и где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^c . В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-3 независимо выбранных R^c . В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых из этих вариантов осуществления Y^2 означает фуранил, где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-2 (например, 1) независимо выбранных R^c . В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^2 означает гетероарил, в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (iii) C_{1-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3}$ алкилен)- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа;
- и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^2 означает гетероарил, в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

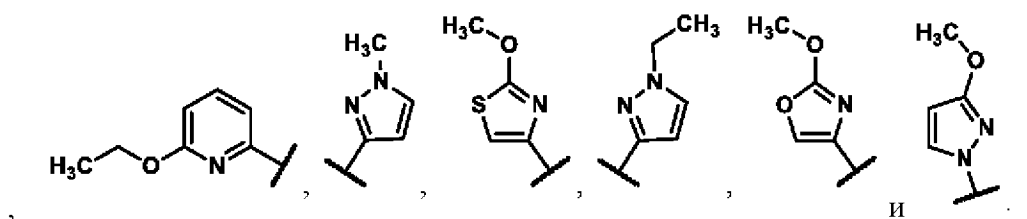
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа (например, OCH_2CF_3 или OCF_3);
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа; и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа (например, циклопропоксигруппа).

Например, в каждом случае R^c независимо выбран из числа C_{1-4} алкоксигрупп (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$).

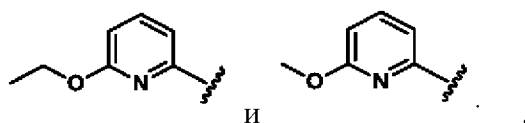
В качестве другого примера, в каждом случае R^c независимо выбран из числа C_{1-6} алкилов (например, метил).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^2 означает гетероарил, в каждом случае R^d независимо выбран из числа C_{1-6} алкилов.

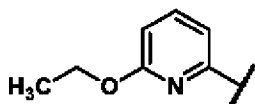
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^2 означает гетероарил и n равно 0, R^1 можно выбрать из группы, состоящей из следующих:



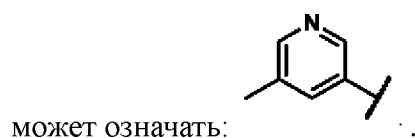
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^2 означает гетероарил и n равно 0, R^1 можно выбрать из группы, состоящей из следующих:



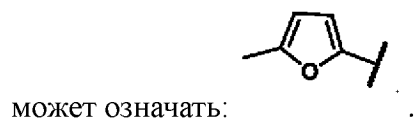
В качестве неограничивающего примера предыдущих вариантов осуществления, если Y^2 означает гетероарил и n равно 0, R^1 может означать:



В некоторых вариантах осуществления, если Y^2 означает гетероарил и n равно 0, R^1



В некоторых вариантах осуществления, если Y^2 означает гетероарил и n равно 0, R^1



В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b . В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает фенил, который замещен с помощью 1-4 R^c . В некоторых вариантах осуществления, если Y^2 означает фенил; и кольцевой атом углерода в пара-положении к положению присоединения Y^1 замещен с помощью R^c , то один или большее количество других кольцевых атомов углерода необязательно замещены с помощью 1-3 R^c .

В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-Z^1-Z^2-Z^3$.

В некоторых вариантах осуществления Z^1 означает CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления Z^2 означает -O- или -S-. Например, Z^2 может означать -O-.

В некоторых вариантах осуществления Z^3 означает C_{2-3} алкилен.

В некоторых вариантах осуществления Z^1 означает CH_2 и Z^2 означает -O- или -S- (например, -O-).

В некоторых вариантах осуществления Z^2 означает -O- или -S- (например, -O-) и Z^3 означает C_{2-3} алкилен.

В некоторых вариантах осуществления Z^1 означает CH_2 и Z^2 означает -O- или -S- (например, -O-) и Z^3 означает C_{2-3} алкилен.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^1 означает $-Z^1-Z^2-Z^3$,



Переменная R^2

В некоторых вариантах осуществления R^2 означает:

(i) C_{6-10} арил, который необязательно дополнительно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(ii) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c ;

(iii) частично ненасыщенный C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ; или

(iv) частично ненасыщенный гетероцикл, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

В некоторых вариантах осуществления R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

В некоторых вариантах осуществления R^2 означает фенил, который необязательно

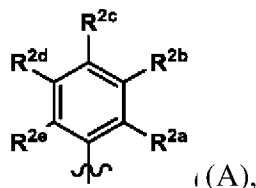
замещен с помощью 1-4 R^c . В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^2 может означать фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 R^c . В качестве неограничивающего примера R^2 может означать фенил, который необязательно замещен с помощью 2 R^c .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^2 означает арил (например, фенил), в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген (например, F);
- (vi) C_{1-4} галогеналкил (например, CF_3);
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

В качестве неограничивающего примера в каждом случае R^c можно независимо выбрать из группы, состоящей из следующих: галоген, C_{1-4} алкоксигруппа, и C_{1-4} галогеналкил (например, в каждом случае R^c независимо означает $-OCH_3$, CF_3 или F).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^2 означает арил (например, фенил), R^2 описывается следующей формулой (A):



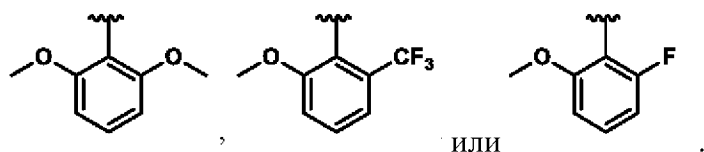
в которой каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , и R^{2e} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и R^c .

В некоторых вариантах осуществления четыре из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , и R^{2e} все независимо выбраны из числа R^c и остальная означает H.

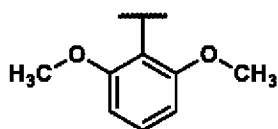
В некоторых вариантах осуществления три из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , и R^{2e} все независимо выбраны из числа R^c и остальные означают H.

В некоторых вариантах осуществления два из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{2e} все независимо выбраны из числа R^c и остальные означают H. В некоторых из этих вариантов осуществления R^{2a} и R^{2e} все независимо выбраны из числа R^c (например, C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкил и галоген например, в каждом случае R^c означает независимо выбранную C_{1-4} алкоксигруппу (например, $-OCH_3$). Например, R^{2a} и R^{2e} все означают OCH_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 означает:



В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^2 означает арил (например, фенил), R^2 описывается формулой (B)



(B).

В некоторых вариантах осуществления, если R^2 означает арил (например, фенил); и R^2 описывается следующей формулой (A):



(A),

1-4 из R^{2a} , R^{2b} , R^{2d} и R^{2e} представляют собой независимо выбранный R^c .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) -F;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) C_{1-3} алкил, C_{5-6} алкил, н-бутил, втор-бутил, изобутил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (x) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xii) -OH;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа;
- (xv) $-NO_2$;
- (xvi) $-C(=O)(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xvii) $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xviii) $-C(=O)OH$;
- (xix) $-C(=O)N(R')(R'')$; и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^2 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и $N(R^d)$ и где

один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

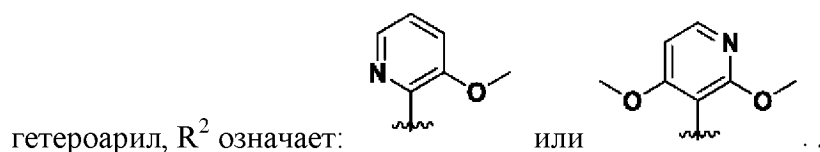
В качестве неограничивающего примера R^2 может означать пиридинил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^c .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^2 означает гетероарил, определенный выше (например, R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c), каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген
- (vi) C_{1-4} галогеналкил (например, CF_3);
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа.

В качестве неограничивающего примера каждый R^c может независимо означать C_{1-4} алкоксигруппу (например, метоксигруппу).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^2 означает

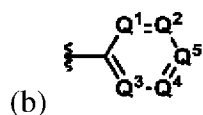


В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^2 означает



В некоторых вариантах осуществления (например, если соединение описывается формулой I-d1), если R^2 означает гетероарил, определенный в другой части настоящего изобретения, R^2 выбран из группы, состоящей из следующих:

(a) гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c ;



, где каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, CH, и CR^c , при условии, что:

1-4 из Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 и Q^5 независимо означают CR^c ;
 один или большее количество из Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 и Q^5 независимо означают N; и
 если Q^5 означает CR^c , один или большее количество из Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 означают CR^c ; и

(с) гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c ,

где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) -F;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) C_{2-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (x) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xi) $-NR^eR^f$;
- (xiii) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа;
- (xv) $-NO_2$;
- (xvi) $-C(=O)(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xvii) $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$;
- (xviii) $-C(=O)OH$;
- (xix) $-C(=O)N(R')(R'')$; и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

Переменная R^3

В некоторых вариантах осуществления в одном или большем количестве случаев R^3 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $R^{c'}$ и $-L^4-R^4$.

В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, в каждом из остальных случаев R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и $R^{c'}$ (например, $R^{c'}$ может означать галоген, например, Br или Cl; или $R^{c'}$ может означать -OH или NH_2). Например, в каждом из остальных случаев R^3 может означать H.

В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ и в одном случае R^3 означает H или $R^{c'}$ (например, $R^{c'}$ может означать галоген, например, Br

или Cl; или $R^{c'}$ может означать NH_2).

В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ и в одном случае R^3 означает $R^{c'}$ (например, $R^{c'}$ может означать галоген, например, Br или Cl (например, $R^{c'}$ может означать Cl)).

В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ и в одном случае R^3 означает H.

В некоторых вариантах осуществления в двух случаях R^3 независимо выбраны из числа $-L^4-R^4$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления в любом остальном случае R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: H и $R^{c'}$. Например, в любом остальном случае R^3 может означать H.

В качестве неограничивающего примера предыдущих вариантов осуществления, каждый из X^2 и X^3 может означать CR^3 , где каждый R^3 независимо выбран из числа $-L^4-R^4$ (в некоторых вариантах осуществления каждый из X^1 и X^4 независимо означает CH или N).

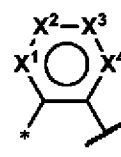
В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^3 означает H или $R^{c'}$ (например, $R^{c'}$ может означать галоген, например, Br или Cl; или $R^{c'}$ может означать -OH или NH_2).

В некоторых вариантах осуществления, если в одном случае R^3 означает $R^{c'}$, в каждом из остальных случаев R^3 независимо означает H или $R^{c'}$. Например, в каждом из остальных случаев R^3 может означать H.

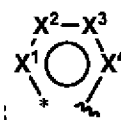
В некоторых вариантах осуществления, если в одном случае R^3 означает $R^{c'}$; и в одном или большем количестве остальных случаев R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: $-L^4-R^4$ и $R^{c'}$.

В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^3 означает H.

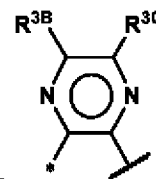
Неограничивающие комбинации X^1-X^4 и R^3



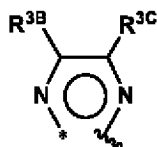
В некоторых вариантах осуществления фрагмент (структура, впервые



приведенная в предварительной заявке U.S. № 62/742218 ; была изменена для



дополнительного пояснения положений присоединения) имеет вид (структура,



впервые приведенная в предварительной заявке U.S. № 62/742218 была изменена для дополнительного пояснения положений присоединения), где * обозначает положение присоединения к NR^2 ; и  обозначает положение присоединения к A^1 .

В некоторых вариантах осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$; и R^{3C} означает H (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$).

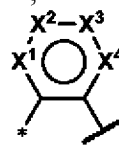
В некоторых вариантах осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$; и R^{3C} означает $R^{c'}$ (например, $R^{c'}$ может означать галоген, такой как $-Cl$; и/или $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$; и R^{3C} независимо выбран из числа $-L^4-R^4$. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-L^4$ в R^{3B} отличается от $-L^4$ в R^{3C} . В качестве неограничивающего примера $-L^4$ в R^{3B} может означать $NHS(O)_2$; и $-L^4$ в R^{3C} может означать связь.

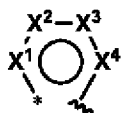
В некоторых вариантах осуществления R^{3B} означает H; и R^{3C} означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^{3B} означает $R^{c'}$; и R^{3C} означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$).

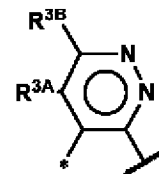
В некоторых вариантах осуществления R^{3B} означает H; и R^{3C} означает $R^{c'}$.



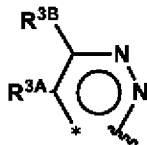
В некоторых вариантах осуществления фрагмент  (структура, впервые



приведенная в предварительной заявке U.S. № 62/742218 была изменена для



дополнительного пояснения положений присоединения) имеет вид



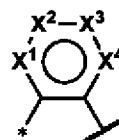
(структура, впервые приведенная в предварительной заявке U.S. № 62/742218 была изменена для дополнительного пояснения положений присоединения), где

* обозначает положение присоединения к NR^2 ; и  обозначает положение присоединения к A^1 .

В некоторых вариантах осуществления R^{3A} означает H.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$

(например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$).

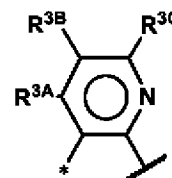


В некоторых вариантах осуществления фрагмент (структура, впервые

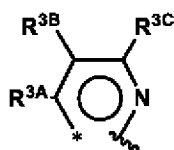


приведенная

в предварительной заявке U.S. № 62/742218 была изменена для



дополнительного пояснения положений присоединения) имеет вид



(структура, впервые приведенная

в предварительной заявке U.S. №

62/742218 была изменена для дополнительного пояснения положений присоединения), где

* обозначает положение присоединения к NR^2 ; и обозначает положение присоединения к A^1 .

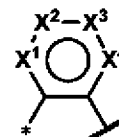
некоторых вариантах осуществления R^{3A} означает H.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$).

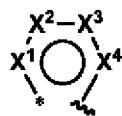
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$); и R^{3C} означает H.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$); и R^{3C} означает $R^{c'}$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^{3B} означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ может означать $NHS(O)_2$); и R^{3C} независимо выбран из числа $-L^4-R^4$. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-L^4$ в R^{3B} отличается от $-L^4$ в R^{3C} . В качестве неограничивающего примера $-L^4$ в R^{3B} может означать $NHS(O)_2$; и $-L^4$ в R^{3C} может означать связь.

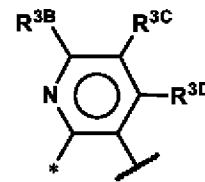


В некоторых вариантах осуществления фрагмент (структура, впервые

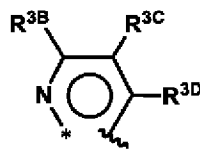


приведенная

в предварительной заявке U.S. № 62/742218 была изменена для



дополнительного пояснения положений присоединения) имеет вид



(структура, впервые приведенная в предварительной заявке U.S. № 62/742218 была изменена для дополнительного пояснения положений присоединения), где

* обозначает положение присоединения к NR^2 ; и  обозначает положение присоединения к A^1 .

В некоторых вариантах осуществления $\text{R}^{3\text{D}}$ означает H.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $\text{R}^{3\text{B}}$ означает $-\text{L}^4-\text{R}^4$ (например, $-\text{L}^4$ может означать $\text{NHS}(\text{O})_2$).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $\text{R}^{3\text{B}}$ означает $-\text{L}^4-\text{R}^4$ (например, $-\text{L}^4$ может означать $\text{NHS}(\text{O})_2$); и $\text{R}^{3\text{C}}$ означает H.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $\text{R}^{3\text{B}}$ означает $-\text{L}^4-\text{R}^4$ (например, $-\text{L}^4$ может означать $\text{NHS}(\text{O})_2$); и $\text{R}^{3\text{C}}$ означает R^{c} .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $\text{R}^{3\text{B}}$ означает $-\text{L}^4-\text{R}^4$ (например, $-\text{L}^4$ может означать $\text{NHS}(\text{O})_2$); и $\text{R}^{3\text{C}}$ независимо выбран из числа $-\text{L}^4-\text{R}^4$. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-\text{L}^4$ в $\text{R}^{3\text{B}}$ отличается от $-\text{L}^4$ в $\text{R}^{3\text{C}}$. В качестве неограничивающего примера $-\text{L}^4$ в $\text{R}^{3\text{B}}$ может означать $\text{NHS}(\text{O})_2$; и $-\text{L}^4$ в $\text{R}^{3\text{C}}$ может означать связь.

Переменная L^4

В некоторых вариантах осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_{1-2}$ - или $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})_{1-2}$ (например, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2$).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2$.

В некоторых вариантах осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})(=\text{NH})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})(=\text{NH})$ -, $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})$ - или $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})$ -.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})(=\text{NH})$ -.

В некоторых вариантах осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{NH}$ -, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})\text{NH}$ -, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{NR}^{\text{d}}$ - или $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}})\text{NR}^{\text{d}}$ -.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{NH}$ -.

В некоторых вариантах осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{H})$ - или $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{d}})$ -.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})$ -.

В некоторых вариантах осуществления $-\text{L}^4$ означает $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ - или $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-L^4$ означает $-N(H)C(O)-$.

В некоторых вариантах осуществления L^4 означает $-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-N(H)-$ или $-N(R^4)-$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает ординарную связь.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $C\equiv C$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления L^4 выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$.

В некоторых вариантах осуществления L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$).

В некоторых вариантах осуществления L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$, например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$).

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $C\equiv C$, ординарная связь, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^d)-$ и $-N(H)C(O)-$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, ординарная связь, $-NH-$, $-N(R^4)-$ и $-N(H)C(O)-$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) связь (в некоторых вариантах осуществления, если $-L^4$ означает связь; и R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, то p равно 1).

(ii) $N(R^4)$;

(iii) $-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}-$;

(iv) $-S(O)_{1-2}N(H)-$ или $-S(O)_{1-2}N(R^d)-$;

(vi) $-S(O)_{1-2}-$;

(viii) $-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$;

(ix) $-C\equiv C$;

(x) $-N(H)S(O)(=NH)-$, $-N(R^d)S(O)(=NH)$, $-N(H)S(O)(=NR^d)-$ или $-N(R^d)S(O)(=NR^d)-$;

(xi) $-S(O)(=NH)NH-$, $-S(O)(=NR^d)NH-$, $-S(O)(=NH)NR^d-$ или $-S(O)(=NR^d)NR^d-$; и

(xii) $-S(O)(=NH)-$ или $-S(O)(=NR^d)-$.

Переменная R^4

В некоторых вариантах осуществления R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$.

В некоторых вариантах осуществления p равно 0.

В других вариантах осуществления p равно 1. В некоторых из этих вариантов осуществления Y^3 означает C_{1-3} алкилен. Например, Y^3 может означать CH_2 или CH_2-CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает фенил, который необязательно

замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c .

В некоторых вариантах осуществления, если Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c (например, если Y^4 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c), в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) C_{1-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3}$ алкилен)- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления, если Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c (например, если Y^4 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c), в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

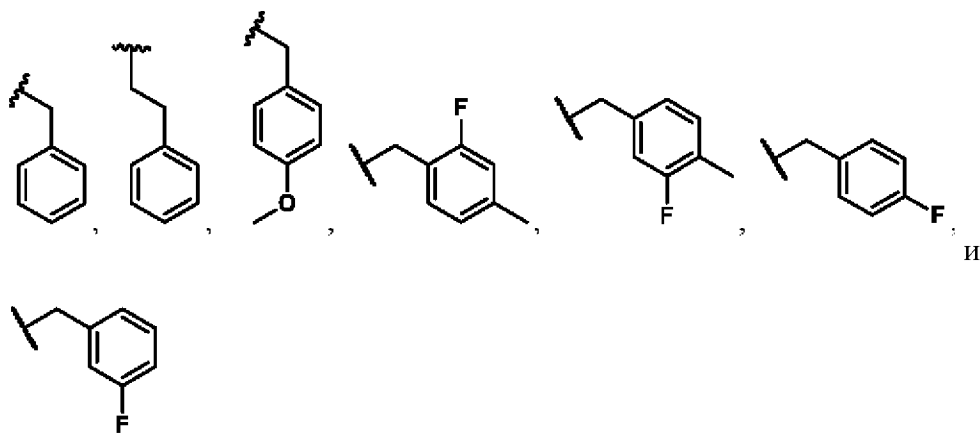
- (i) галоген;
- (iii) C_{1-6} алкил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа; и
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления, если Y^4 означает C_{6-10} арил, в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

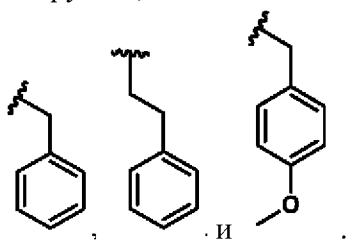
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_{6-10} арил (например, фенил), который является незамещенным.

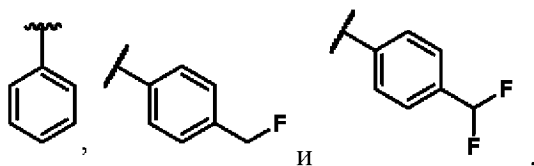
В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$ и Y^4 означает C_{6-10} арил, R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



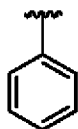
В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$ и Y^4 означает C_{6-10} арил, R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$ и Y^4 означает C_{6-10} арил, R^4 означает:



В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$ и Y^4 означает C_{6-10} арил, R^4 означает:



В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b .

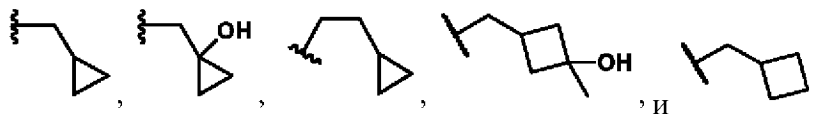
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления Y^4 означает циклопропил, который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b . Например, Y^4 означает незамещенный циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_6 циклоалкил (например, циклогексил), который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b .

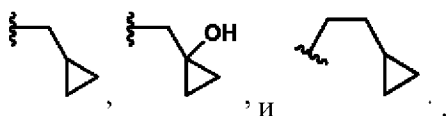
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^4 означает циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b , в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил и -ОН (например, R^b может означать ОН; и/или R^b может означать C_{1-6} алкил, такой как

метил).

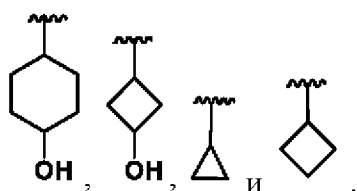
В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$ и Y^4 означает C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^b , R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$ и Y^4 означает C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^b , R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$ и Y^4 означает C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^b , R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который является незамещенным.

В некоторых из этих вариантов осуществления Y^4 означает незамещенный циклопропил или незамещенный циклобутил (например, незамещенный циклопропил).

В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления Y^4 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и $N(R^d)$ и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

В качестве неограничивающих примеров предыдущего Y^4 может означать пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, или 4-пиридинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил или 5-пиримидинил) или пиазинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^c .

Например, Y^4 может означать пиридинил, пиримидинил или пиазинил, каждый из которых является незамещенным.

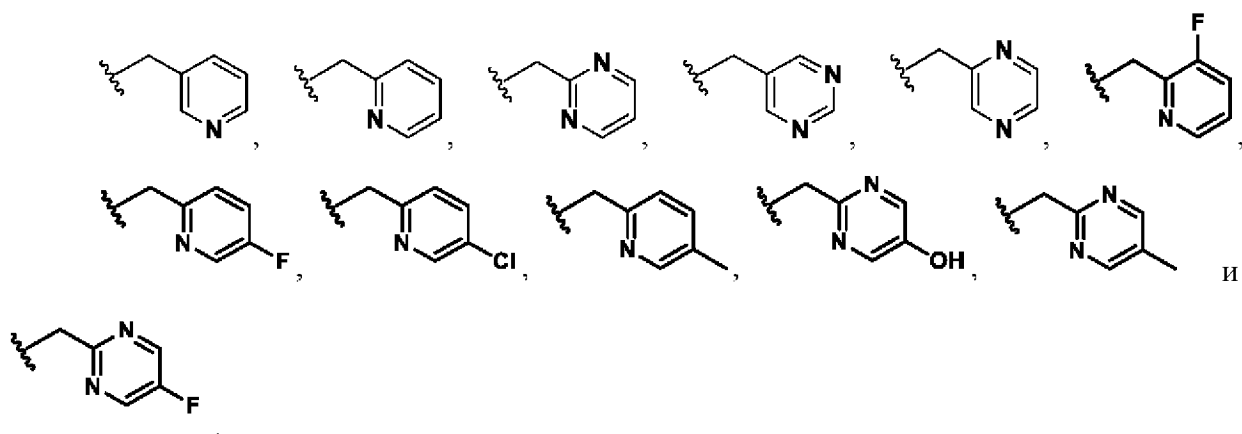
В некоторых вариантах осуществления, если Y^4 означает гетероарил, необязательно замещенный с помощью одного или большего количества независимо выбранных R^c , определенных выше, в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) C_{1-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (xii) OH;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

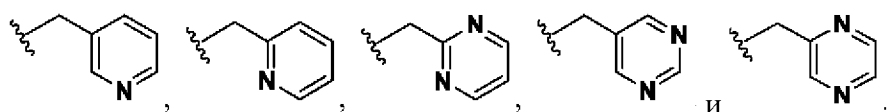
В некоторых из этих вариантов осуществления в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген (например, F, Cl);
- (iii) C_{1-6} алкил (например, метил); и
- (xii) OH.

В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$; и Y^4 означает гетероарил, R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

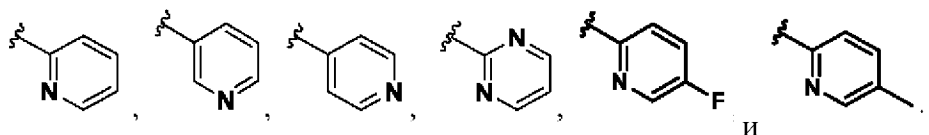


В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$; и Y^4 означает гетероарил, R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

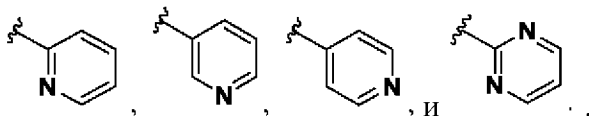


В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$; и Y^4 означает гетероарил, R^4

выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$; и Y^4 означает гетероарил, R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероцикл, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления Y^4 означает гетероцикл, включающий 4-6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

В некоторых вариантах осуществления Y^4 гетероцикл, включающий 4 кольцевых атома, где 1 кольцевым атомом является гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b .

В качестве неограничивающего примера Y^4 может означать оксетанил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, незамещенный оксетанил).

В качестве другого неограничивающего примера Y^4 может означать азетидинил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, азетидинил, замещенный одним R^b).

В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероцикл, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

В качестве неограничивающих примеров Y^4 можно выбрать из группы, состоящей из следующих: тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^b .

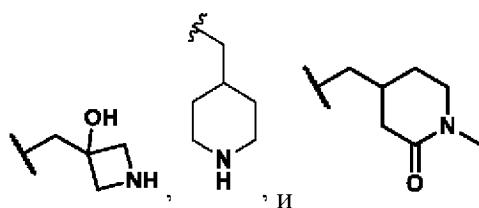
В качестве неограничивающих примеров Y^4 можно выбрать из группы, состоящей

из следующих: тетрагидропиранил, пиперидинил и морфолинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^b .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^4 означает гетероциклил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^b , в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, оксогруппа и -ОН.

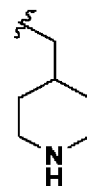
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если Y^4 означает гетероциклил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^b , в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил и -ОН (например, R^b может означать ОН).

В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$; и Y^4 означает гетероциклил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^b , R^4 выбран из



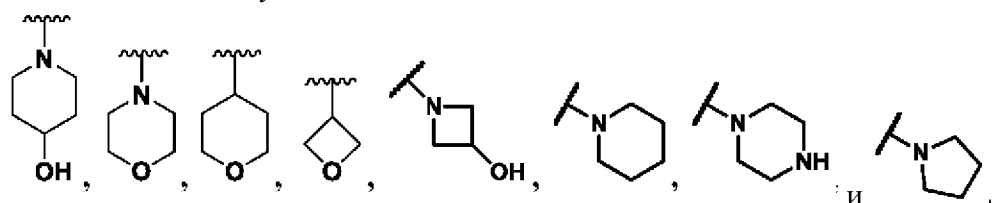
группы, состоящей из следующих:

В некоторых вариантах осуществления, если $p=1$; и Y^4 означает гетероциклил,

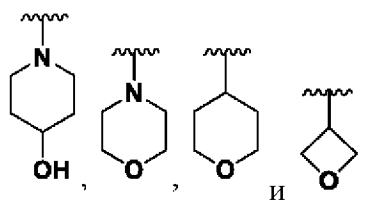


необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^b , R^4 означает

В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$; и Y^4 означает гетероциклил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^b , R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления, если $p=0$; и Y^4 означает гетероциклил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^b , R^4 выбран из



группы, состоящей из следующих:

В некоторых вариантах осуществления R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно

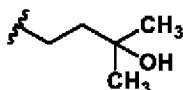
замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a . Например, R^4 может означать метил.

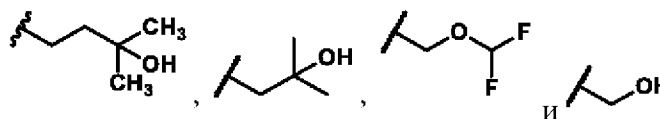
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^4 означает C_{1-6} алкил, в каждом случае R^a независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^a независимо означает -



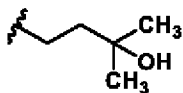
ОН. Например, R^4 означает

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



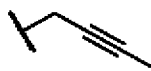
следующих: метил, этил,

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



следующих: метил и

В некоторых вариантах осуществления R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4}) алкинил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a



(например, незамещенный C_{2-4} алкинил, такой как

В некоторых вариантах осуществления R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4}) алкенил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкенил, такой как винил).

В некоторых вариантах осуществления (например, если $-L^4$ означает связь или -O-) R^4 означает C_{2-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или метил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления (например, если $-L^4$ означает связь или -O-) R^4 означает C_{2-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или метил, замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a .

Неограничивающие комбинации $-L^4$ и R^4

Неограничивающая комбинация [A]

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)S(O)_2N(H)-$, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$, $C\equiv C$, ординарная связь, -

C(O)N(H)- , -N(H)- , $\text{-N(R}^4\text{)-}$, $\text{-N(R}^d\text{)-}$ и -N(H)C(O)- ; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления -L^4 выбран из группы, состоящей из следующих: $\text{-N(H)S(O)}_2\text{-}$, $\text{-N(H)S(O)}_2\text{N(H)-}$ и $\text{-N(H)S(O)}_2\text{N(R}^d\text{)-}$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления -L^4 выбран из группы, состоящей из следующих: $\text{-N(H)S(O)}_2\text{-}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, ординарная связь, -C(O)N(H)- , -N(H)- , $\text{-N(R}^4\text{)-}$, $\text{-N(R}^d\text{)-}$ и -N(H)C(O)- ; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

В некоторых вариантах осуществления -L^4 выбран из группы, состоящей из следующих: $\text{-N(H)S(O)}_2\text{-}$, ординарная связь, -NH- , $\text{-N(R}^4\text{)-}$ и -N(H)C(O)- ; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

В некоторых вариантах осуществления -L^4 означает $\text{-N(H)S(O)}_2\text{-}$; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

В некоторых вариантах осуществления -L^4 означает ординарную связь; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

В некоторых вариантах осуществления -L^4 означает -NH- или $\text{-N(R}^4\text{)-}$; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

В некоторых вариантах осуществления -L^4 означает -N(H)C(O)- ; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

В некоторых из этих вариантов осуществления $-L^4$ означает $-N(H)S(O)_2N(H)-$ или $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-N(H)S(O)_2-$; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает ординарную связь; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-NH-$ или $-N(R^4)-$; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-N(H)C(O)-$; и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ означает $-N(H)S(O)_2N(H)-$ или $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$; и

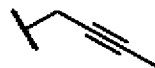
R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления [A], R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a .

В некоторых вариантах осуществления [A], R^4 означает C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых из этих вариантов осуществления R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-5}) алкинил, который необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a



(например, незамещенный C_{2-5} алкинил, такой как).

В некоторых вариантах осуществления [A], R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$. В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c . Например, Y^4 может означать фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c .

В некоторых вариантах осуществления [A], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b . В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает C_{3-4} циклоалкил или C_6 циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 R^b (например, R^b может означать -OH).

В некоторых вариантах осуществления [A], R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$. В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероциклил, включающий 4-6 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b . В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероциклил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, Y^4 может означать тетрагидропиранил, пиперидинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^b). В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероциклил, включающий 4 кольцевых атома, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, Y^4 может означать оксетанил; или Y^4 может означать азетидинил).

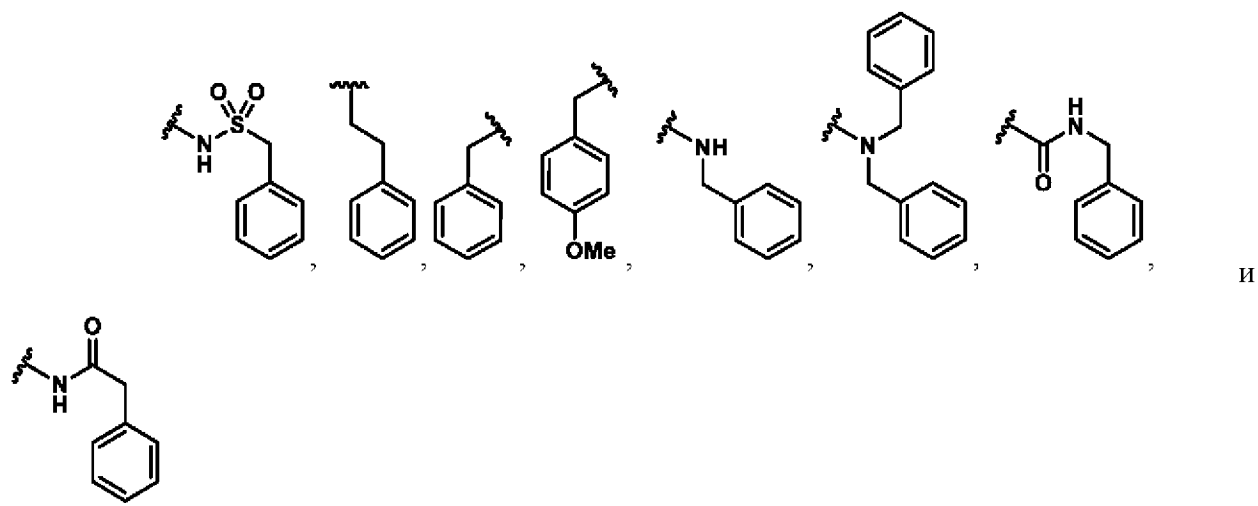
В некоторых вариантах осуществления [A], R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$. В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы,

состоящей из следующих: N, N(H) и N(R^d) и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c. В некоторых вариантах осуществления Y⁴ означает пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, или 4-пиридинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил или 5-пиримидинил) или пиазинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^c.

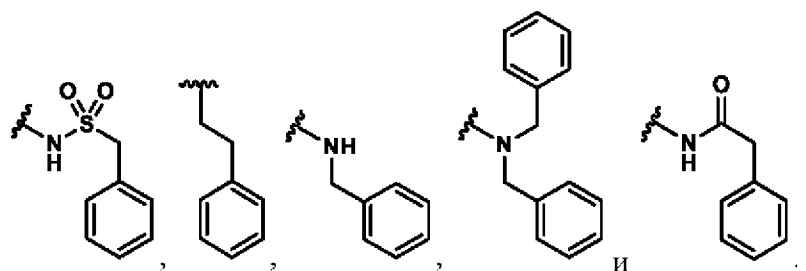
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [A], если R⁴ означает -(Y³)_p-Y⁴, p=0.

В других вариантах осуществления [A], если R⁴ означает -(Y³)_p-Y⁴, p=1. В некоторых из этих вариантов осуществления Y³ означает C₁₋₃ алкилен (например, CH₂, CH₂-CH₂).

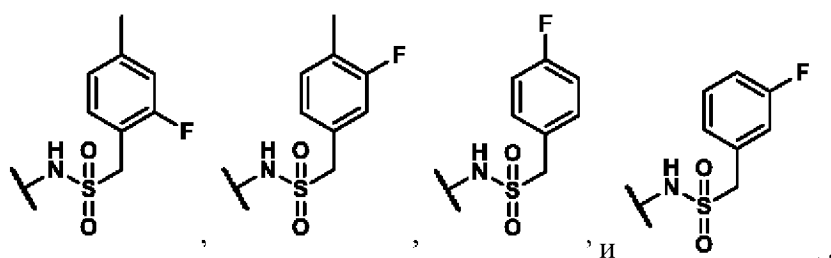
В некоторых вариантах осуществления, если R³ означает -L⁴-R⁴, R³ выбран из группы, состоящей из следующих:



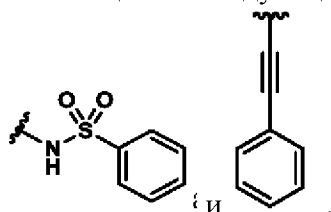
В некоторых вариантах осуществления, если R³ означает -L⁴-R⁴, R³ выбран из группы, состоящей из следующих:



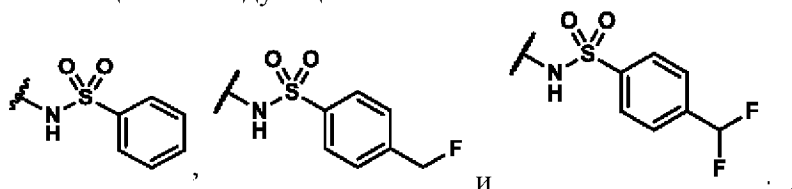
В некоторых вариантах осуществления, если R³ означает -L⁴-R⁴, R³ выбран из группы, состоящей из следующих:



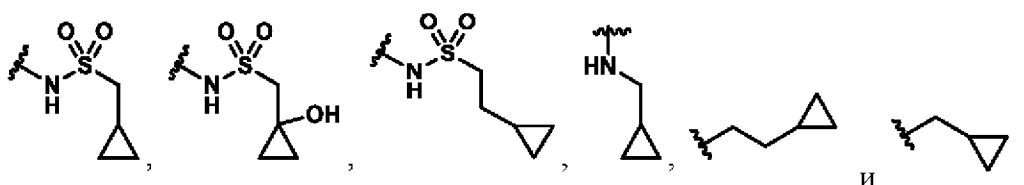
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



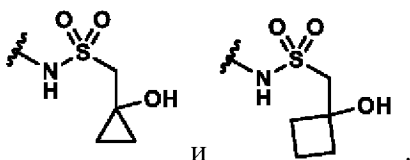
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



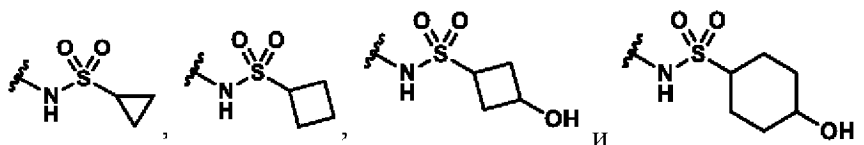
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



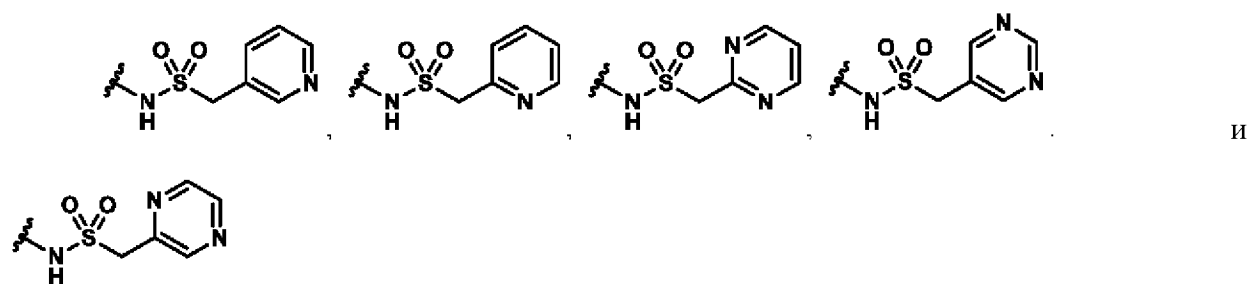
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



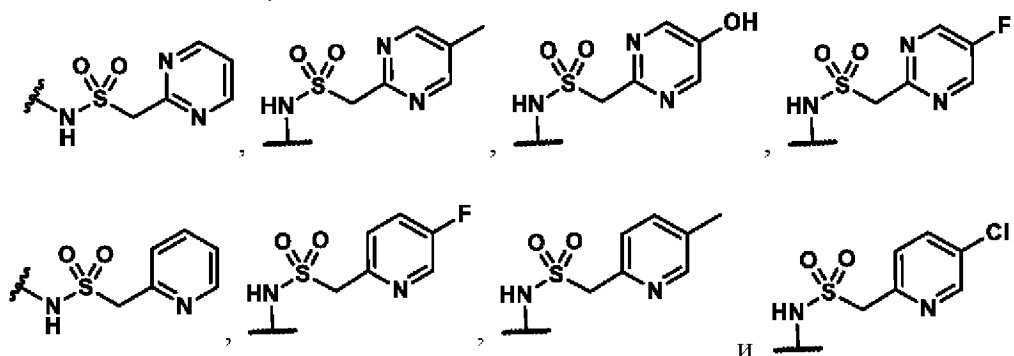
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



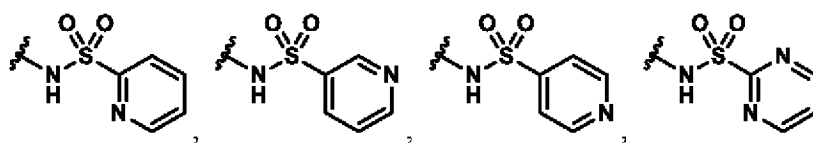
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



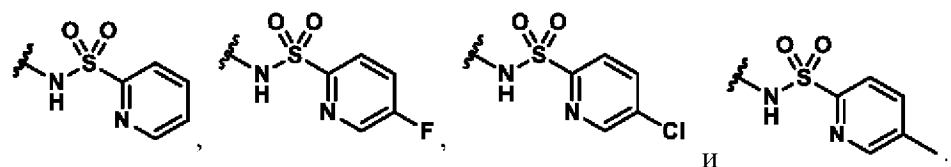
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



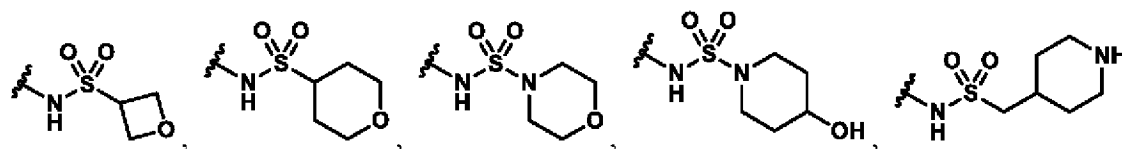
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



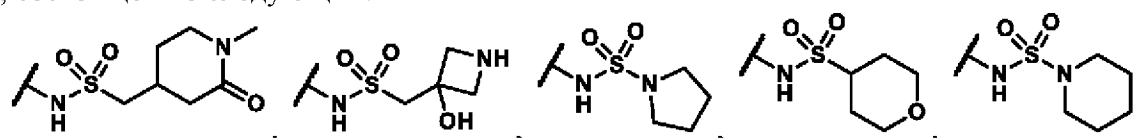
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:

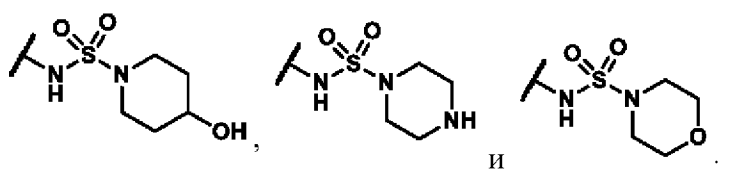


В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:

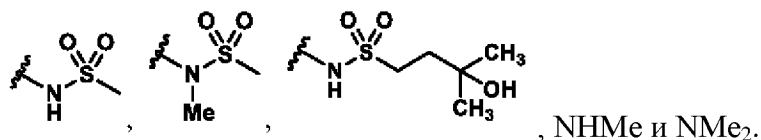


В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:

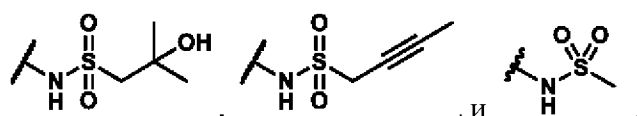




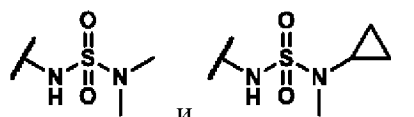
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



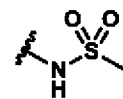
В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых вариантах осуществления, если R^3 означает $-L^4-R^4$, R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^3 означает



Переменная R^c

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген (например, -F, Cl);
- (ii) цианогруппа;
- (iii) -OH;
- (iv) -NO₂;
- (v) -C(=O)(C₁₋₄ алкил);
- (vi) -C(=O)O(C₁₋₄ алкил);
- (vii) -C(=O)OH; и
- (viii) -NH₂.

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген (например, -F, Cl);
- (iii) -OH;
- (iv) -NO₂;
- (v) -C(=O)(C₁₋₄ алкил); и

(vi) $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ алкил})$.

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае $R^{c'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген (например, $-F$, Cl).

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае $R^{c'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: OH и NH_2 .

Неограничивающие комбинации

Неограничивающие комбинации [1]

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$; и

R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], 1-2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означают N ; и 2-3 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 все независимо выбраны из числа CR^3 .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означает N ; и каждый из остальных X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из числа CR^3 ; или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означают N ; и каждый из остальных X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из числа CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления 1-2 из X^2 и X^3 независимо означает CR^3 , например, где оба X^2 и X^3 все независимо выбраны из числа CR^3 . В некоторых из предыдущих вариантов осуществления каждый из X^1 и X^4 независимо означает CH или N (например, каждый из X^1 и X^4 означает N).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления, если R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, $p=1$. В других вариантах осуществления $p=0$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], в каждом из остальных случаев R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и $R^{c'}$. Например, в каждом из остальных случаев R^3 может независимо означать H .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, в одном случае R^3 означает H .

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, в одном случае R^3 означает $R^{c'}$ (например, галоген (например, Br или Cl , например, Cl)).

В некоторых вариантах осуществления [1], в одном случае R^3 означает $R^{c'}$ (например, Br или Cl , например, Cl); и в каждом из остальных случаев R^3 означает H .

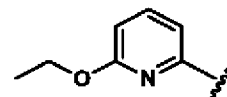
В некоторых вариантах осуществления [1], Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-20 и 26-28; и каждый R^c , если содержится, независимо является таким,

как определено в любом из п.п. 21-24.

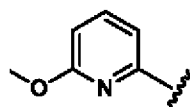
В некоторых вариантах осуществления [1], Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

В некоторых вариантах осуществления [1], Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 16-18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

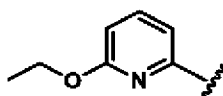
В некоторых вариантах осуществления [1], Y^2 является таким, как определено в п. 18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в п. 23.



В некоторых вариантах осуществления [1], R^1 означает или

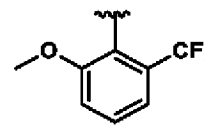
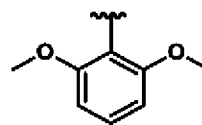


, например,

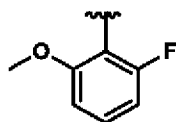


В некоторых вариантах осуществления [1] R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 16-23 US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. Например, R^1 может быть таким, как определено в п. 23 US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. В некоторых вариантах осуществления [1], R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c или 1-2 R^c или 2 R^c ; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

В некоторых вариантах осуществления [1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-31 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^2 означает фенил, который необязательно

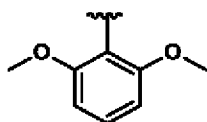


замещен с помощью 2 R^c , например, где R^2 означает



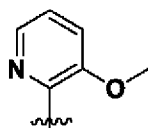
или ; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

В некоторых вариантах осуществления [1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 27-31 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. Например, R^2 может

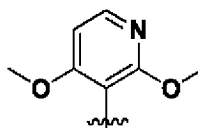


означать

В некоторых вариантах осуществления [1], R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 (например, 6) кольцевых атомов, где 1-4 (например, 1-3) кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S (например, из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и $N(R^d)$) и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , например, где R^2 означает пиридинил, который необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^c ,



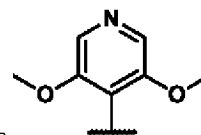
или, например, где R^2 означает



или

; и R^c , если содержится,

является таким, как определено в любом из п.п. 40-41.



В некоторых вариантах осуществления [1], R^2 означает

В некоторых вариантах осуществления [1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 32-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 34-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. Например, R^2 может быть таким, как определено в п. 37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь;

$C \equiv C$;

$-O-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$));

в также таким, как определено в любом из п.п. 48-55 в US 62/742218, поданной 5

октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь; и

$C \equiv C$.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$; и

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$.

В некоторых вариантах осуществления [1], $-L^4$ является таким, как определено в любом из п.п. 49, 51 и 53 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. Например, L^4 может быть таким, как определено в п. 49 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, $-L^4$ означает $-NHS(O)(=NH)-$.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$)).

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c , или где Y^4 означает незамещенный C_{6-10} арил, такой как незамещенный фенил; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 73-75

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^c ; и где в каждом случае R^c , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(vii) C_{1-4} алкоксигруппа;

(viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и

(xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77, 78, 79, 81 и 82 и где R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77-79; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 86-87.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 97-98.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-92, 94 и 96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 98.

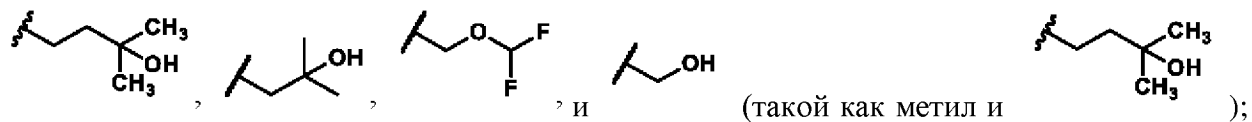
В некоторых вариантах осуществления [1], R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 99-113.

В некоторых вариантах осуществления [1], R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 100, 101, 104-105, 107, 109, 111 и 113.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

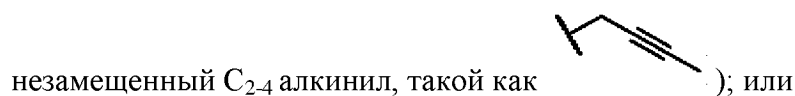
R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a , например, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил,



или

R^4 означает C_{2-10} алкинил (например, C_{2-4} алкинил), который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например,



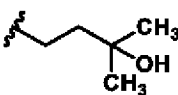
R^4 означает C_{2-10} алкенил (например, C_{2-4} алкенил), который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкенил, такой как винил); и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, где в каждом случае R^a независимо означает -OH.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо

выбранных R^a , таких как метил и  ; и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, -OH.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], если в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1], $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)S(O)_2N(H)-$, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$, $C\equiv C$, ординарная связь, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-N(R^d)-$, $-N(R^d)-$ и $-N(H)C(O)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;

(ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления [1], $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)S(O)_2N(H)-$ и $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;

(ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления [1], R^3 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 148-165; или где R^3 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 148-149, 151, 153, 155-156, 158, 160, 162 и 165.

В некоторых вариантах осуществления [1], R^3 является таким, как определено в любом из п.п. 113-122 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

[1-1]

В некоторых вариантах осуществления [1], каждый из X^2 и X^3 независимо выбран из числа CR^3 ; и каждый из X^1 и X^4 независимо означает N, или CH. В некоторых из этих вариантов осуществления каждый из X^1 и X^4 означает N. В некоторых из предыдущих вариантов осуществления каждый R^3 независимо выбран из числа $-L^4-R^4$.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], в одном случае $-L^4-R^4$ означает $-R^4$ (т. е. в одном случае L^4 означает связь).

В некоторых из этих вариантов осуществления в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь;

$C \equiv C$;

$-O-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$)).

В некоторых вариантах осуществления в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь; и

$C \equiv C$.

В некоторых вариантах осуществления в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_2$;

$-N(H)C(O)$;-; и

$-N(H)$ -, $-N(R^d)$ - или $-N(R^4)$ -, например, где в другом случае $-L^4$ означает $N(H)S(O)_2$ -.

В некоторых вариантах осуществления в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}$ - или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2$;-; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)$ -, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)$ -, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)$ - и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)$ -, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(H)$ -) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})$ -)).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления в другом случае $-L^4$ является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. Например, в другом случае $-L^4$ может быть таким, как определено в любом из п.п. 49, 51 и 53 (например, п. 49) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 16-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], R^1 является таким, как определено в

п. 23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-31 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 27-31 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 32-37 (например, 34-37) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

[1-2]

В некоторых вариантах осуществления [1], каждый из X^2 и X^3 независимо выбран из числа CR^3 ; и каждый из X^1 и X^4 независимо означает N, или CH. В некоторых из этих вариантов осуществления каждый из X^1 и X^4 означает N.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ (например, $-L^4$ является таким, как определено в п. 49); и в другом случае R^3 означает R^c (например, R^c может означать галоген, такой как -Cl).

В некоторых из этих вариантов осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь;

$C\equiv C$;

$-O-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$)).

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь; и

$C\equiv C$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$; и

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$, например, где в другом случае $-L^4$ означает $N(H)S(O)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$)).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления в другом случае $-L^4$ является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. Например, в другом случае $-L^4$ может быть таким, как определено в любом из п.п. 49, 51 и 53 (например, п. 49) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], каждый R^4 независимо является таким, как определено в любом из п.п. 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 16-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], R^1 является таким, как определено в п. 23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

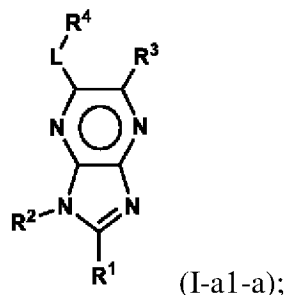
В некоторых вариантах осуществления [1-2], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-31 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 27-31 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [1-2], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 32-37 (например, 34-37) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

Неограничивающие комбинации [2]

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-a1-a):



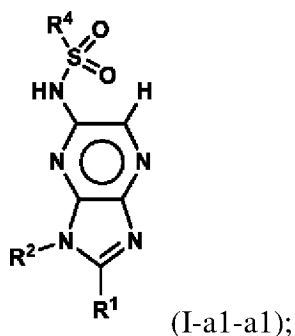
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [2], $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}$ - или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2$ -; и

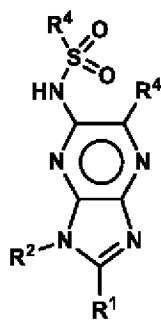
$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)$ -, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)$ -, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)$ - и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)$ -, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(H)$ -) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})$ -)).

В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

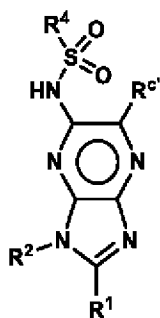
В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a2):



(I-a1-a2);

или его фармацевтически приемлемая соль.

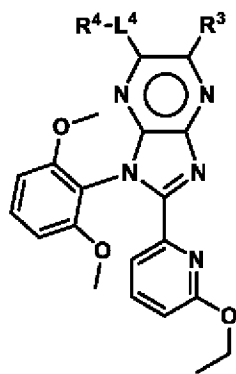
В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a3):

(I-a1-a3) (например, R^c означает галоген, например, -Cl);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [2], R¹ является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R² является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R⁴ является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a4):

(I-a1-a4) (например, R³ означает R^c; или R³ означает -L⁴-R⁴);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a1-a4), L³ означает NHS(O)₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a1-a4), R³ означает H.

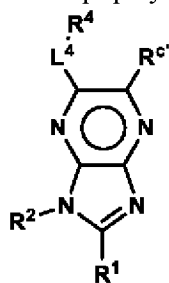
В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a1-a4), R³ означает R^c, такой как галоген (например, -Cl).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a1-a4), R^3 означает $-L^4-R^4$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [2] (например, если соединение описывается формулой (I-a1-a4)), L^4 является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

[2-1]

В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a5):



(I-a1-a5); или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [2-1], R^c означает галоген (например, -Cl).

В некоторых вариантах осуществления [2-1], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

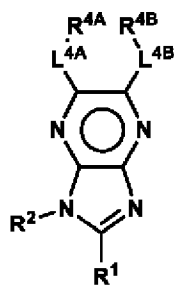
В некоторых вариантах осуществления [2-1], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 (например, п.п. 24-31) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [2-1], R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 (например, п.п. 87-92) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г. В некоторых вариантах осуществления [2-1], L^4 означает $-NHS(O)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления [2-1], L^4 означает $-N(H)S(O)_2N(H)-$ или $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$.

[2-2]

В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a6):



(I-a1-a6);

где каждый из L^{4A} и L^{4B} независимо выбран из числа L^4 ; и

каждый из R^{4A} и R^{4B} представляет собой независимо выбранный R^4 ; или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [2-2], L^{4B} означает связь.

В некоторых вариантах осуществления [2-2], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [2-2], R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 (например, п.п. 24-31) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [2-2], R^{4A} является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

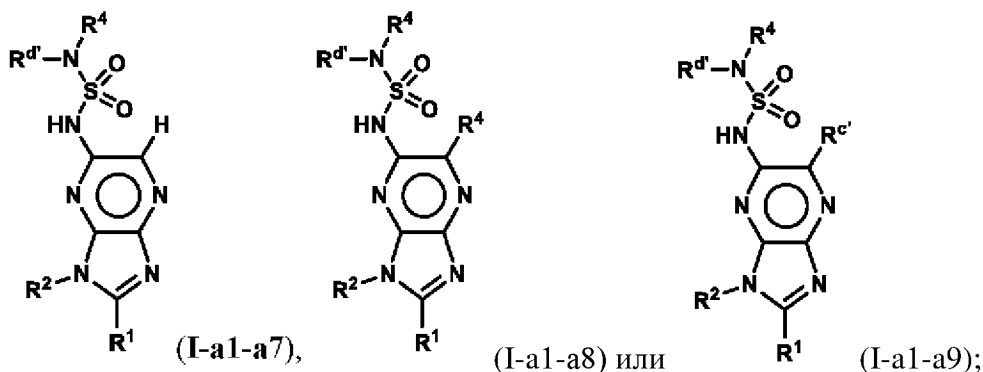
В некоторых вариантах осуществления [2-2], L^{4A} означает $-NHS(O)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления [2-2], L^4 означает $-N(H)S(O)_2N(H)-$ или $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$.

В некоторых вариантах осуществления [2-2], R^{4B} является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 (например, п.п. 56-60 и 64-67) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

[2-3]

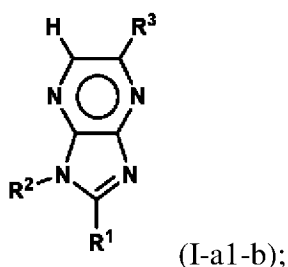
В некоторых вариантах осуществления [2] соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a7), (I-a1-a8) или (I-a1-a9):



где R^d означает H или R^d (например, H или C_{1-3} алкил); или его фармацевтически приемлемая соль.

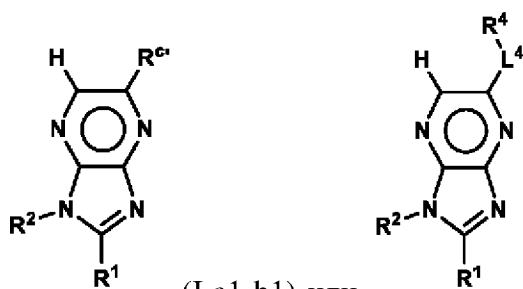
Неограничивающие комбинации [3]

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-a1-b):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [3] соединение формулы (I-a1-b) описывается формулой (I-a1-b1) или формулой (I-a1-b2):



(I-a1-b1) или (I-a1-b2) (например, L^4 означает $N(H)SO_2$, $-N(H)-$ или $NHC(O)-$);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [3], $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$; и

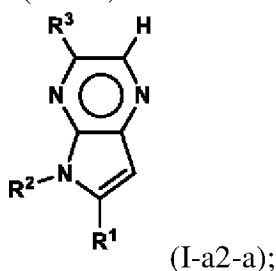
$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$)).

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [3], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [3], $R^{6'}$ выбран из группы, состоящей из следующих: галоген (например, Cl, Br), $-OH$ и NH_2 .

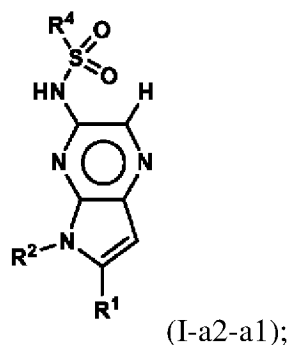
Неограничивающие комбинации [4]

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-a2-a):



или его фармацевтически приемлемая соль.

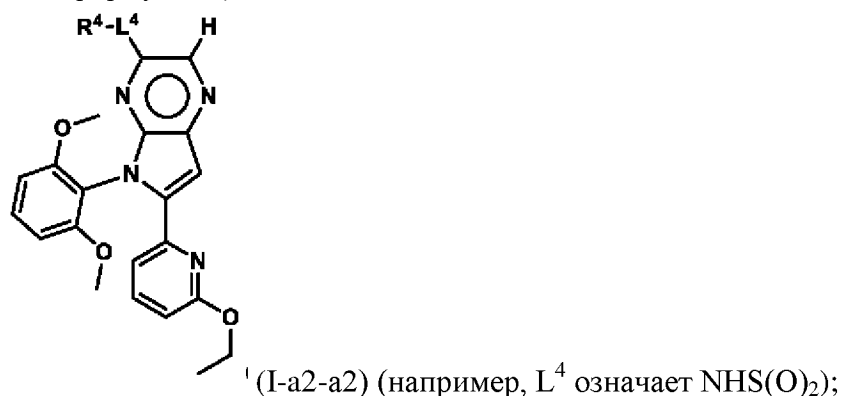
В некоторых вариантах осуществления [4] соединение формулы (I-a2-a1) представляет собой соединение формулы (I-a2-a1):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [4], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [4] соединение формулы (I-a2-a) описывается формулой (I-a1-a2):

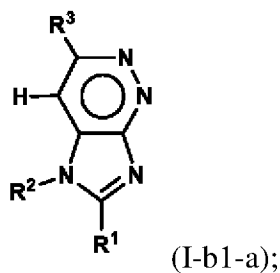


или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [4] (например, если соединение описывается формулой (I-a2-a2)), L^4 является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 (например, 49) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

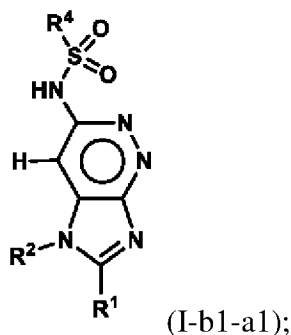
Неограничивающие комбинации [5]

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-b1-a):



или его фармацевтически приемлемая соль.

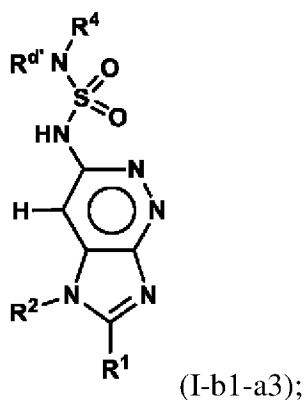
В некоторых вариантах осуществления [5] соединение формулы (I-b1-a) описывается формулой (I-b1-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

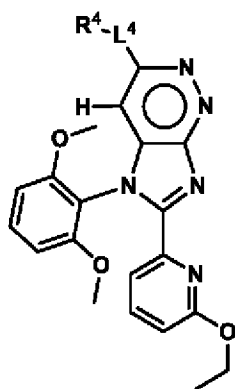
В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [5], R¹ является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R² является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R⁴ является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [5] соединение формулы (I-b1-a) описывается формулой (I-b1-a3):



где R^{d'} означает H или R^d (например, H или C₁₋₃ алкил); или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [5] соединение формулы (I-b1-a) описывается формулой (I-b1-a2):

(I-b1-a2) (например, L^4 означает $\text{NHS}(\text{O})_2$);

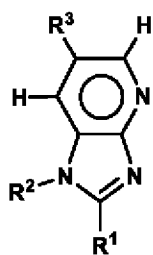
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b1-a2), L^4 означает $\text{NHS}(\text{O})_2$.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [5] (например, если соединение описывается формулой (I-b1-a2)), L^4 является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 (например, 49) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

Неограничивающие комбинации [6]

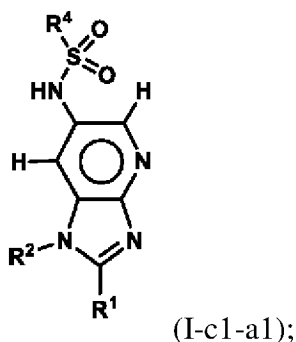
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-c1-a):



(I-c1-a);

или его фармацевтически приемлемая соль.

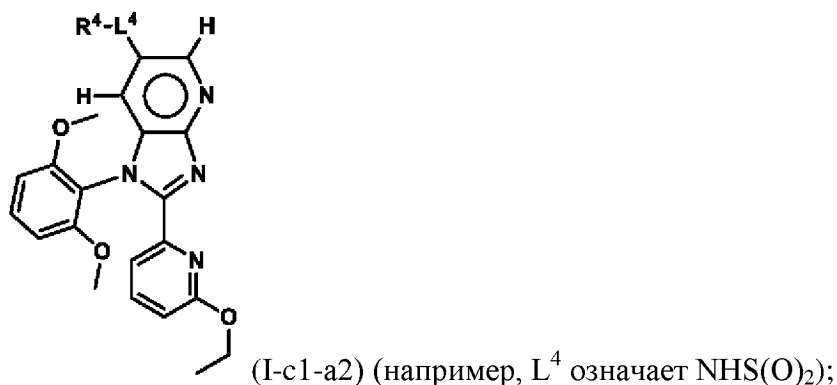
В некоторых вариантах осуществления [6] соединение формулы (I-c1-a) описывается формулой (I-c1-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [6], R^1 является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^2 является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [6] соединение формулы (I-c1-a) описывается формулой (I-c1-a2):

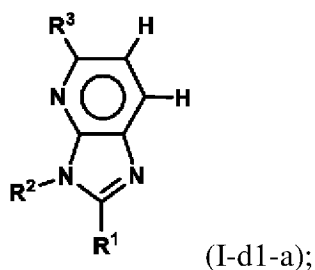


или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [6] (например, если соединение описывается формулой (I-c1-a2)), L^4 является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 (например, 49) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R^4 является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

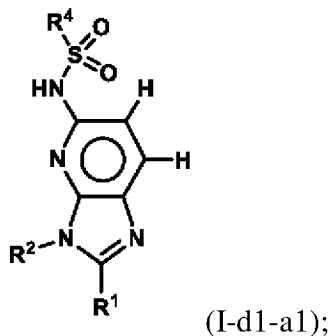
Неограничивающие комбинации [7]

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (I-d1-a):



или его фармацевтически приемлемая соль.

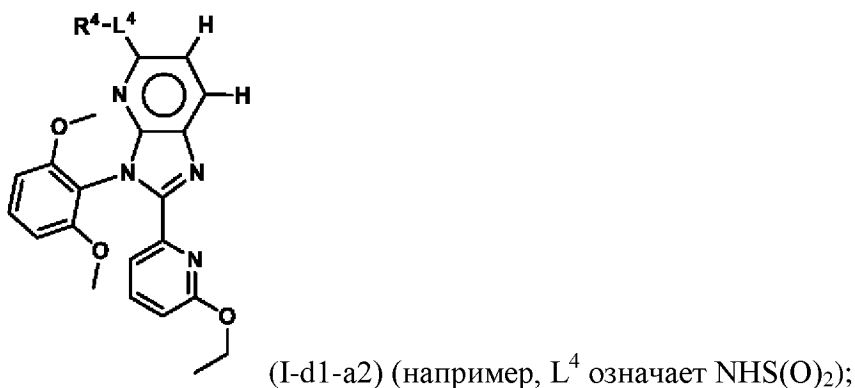
В некоторых вариантах осуществления [7] соединение формулы (I-d1-a) описывается формулой (I-d1-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления [7], R¹ является таким, как определено в любом из п.п. 10-23 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R² является таким, как определено в любом из п.п. 24-37 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R⁴ является таким, как определено в любом из п.п. 56-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления [7] соединение формулы (I-d1-a) описывается формулой (I-d1-a2):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых из предыдущих вариантов осуществления [7] (например, если соединение описывается формулой (I-c1-a2)), L⁴ является таким, как определено в любом из п.п. 48-55 (например, 49) в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; и/или R⁴ является таким, как определено в любом из п.п. 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 61-63 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 64-67 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US

62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 68-71 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 56-60 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г., и 72-78 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 79-86 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.; или 87-92 в US 62/742218, поданной 5 октября 2018 г.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ;

(ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c , или где Y^4 означает незамещенный C_{6-10} арил, такой как незамещенный фенил; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 73-75 (например, п. 75).

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^c ; и где в каждом случае R^c , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(vii) C_{1-4} алкоксигруппа;

(viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и

(xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77, 78, 79, 81 и 82, и где R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77-79; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 86-87.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 97-98.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-92, 94 и 96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 98.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$, p равно 0.

В других вариантах осуществления p равно 1. В некоторых из этих вариантов осуществления Y^3 означает C_{1-3} алкилен, такой как CH_2 или CH_2-CH_2 .

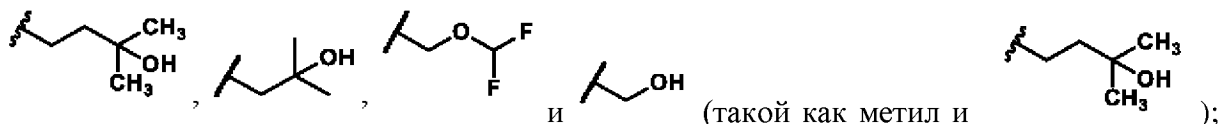
В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 99-113.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], каждый R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 100, 101, 104-105, 107, 109, 111 и 113.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a , или

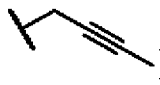
R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a , или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a , например, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил,



или

R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4} алкинил) алкинил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например,

незамещенный C_{2-4} алкинил, такой как ); или

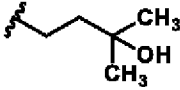
R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4} алкенил) алкенил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкенил, такой как винил); и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, где в каждом случае R^a независимо означает -OH.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a , или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a , или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо

выбранных R^a , таких как метил и  ; и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, -OH.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$.

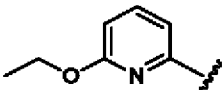
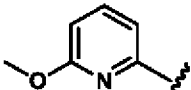
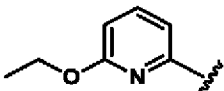
В некоторых из этих вариантов осуществления Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-20; и каждый R^c , если содержится, независимо является таким, как определено в любом из п.п. 21-24.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$, Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-18 и 26; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$, Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 16-18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$, n равно 0.

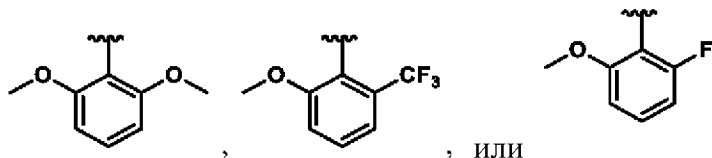
В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$, R^1

означает  или  . В качестве неограничивающего примера  R^1 может означать .

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно

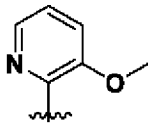
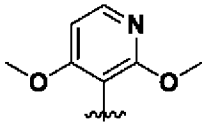
замещен с помощью 1-4 R^c или 1-2 R^c или 2 R^c ; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 2 R^c , например, где R^2 означает

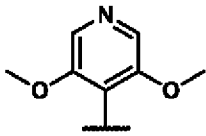


; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 (например, 6) кольцевых атомов, где 1-4 (например, 1-3) кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S (например, из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O) и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , например, где R^2 означает пиридинил, который необязательно замещен с помощью 1-2 независимо

выбранных R^c , или, например, где R^2 означает  или ; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 40-41.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из

[1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^2 означает .

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$; и R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

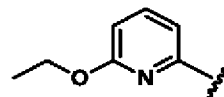
В некоторых из этих вариантов осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$, Y^2 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома представляют собой N и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из

[1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$, Y^2 означает пиридил (например, 2-пиридил или 6-пиридил), где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-4 (например, 1) независимо выбранных R^c .

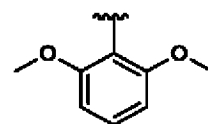
В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$; и Y^2 означает гетероарил, такой как пиридил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , определенных выше, в каждом случае R^c независимо выбран из числа C_{1-4} алкоксигрупп (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$).



В качестве неограничивающего примера R^1 означает:

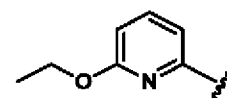
В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из [1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7] (если R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$; и R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c), например, R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления R^2 означает фенил, который

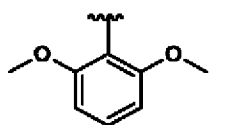


необязательно замещен с помощью 2 R^c . Например, R^2 может означать:

В некоторых вариантах осуществления любого одного или большего количества из



[1-1], [1-2], [2], [2-1], [2-2], [2-3], [3], [4], [5], [6] и [7], R^1 означает ; и R^2



означает

Настоящее описание завершается с помощью 302 пунктов формулы изобретения. Для облегчения изложения определения некоторых переменных относятся к одному или большему количеству конкретных номеров пунктов формулы изобретения и следует понимать, что весь указанный объект каждого пункта формулы изобретения во всей своей полноте включен в часть настоящего изобретения, на которую он ссылается. Для исключения сомнений и в качестве неограничивающего примера следует отметить, что выражение, такое как " Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77, 78, 79, 81 и 82", предназначено для использования в качестве краткого перечисления следующего набора определений:

Y^4 означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b .

Y^4 означает циклопропил или циклобутил, который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b .

Y^4 означает C_6 циклоалкил (например, циклогексил), который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b .

Y^4 означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который является незамещенным.

Y^4 означает незамещенный циклопропил или незамещенный циклобутил (например, незамещенный циклопропил).

Y^4 выбран из группы, состоящей из следующих: C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ; циклопропил или циклобутил, который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b ; C_6 циклоалкил (например, циклогексил), который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b ; означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который является незамещенным; и незамещенный циклопропил или незамещенный циклобутил (например, незамещенный циклопропил).

Это относится и к формуле изобретения, указанной для приоритетного документа US 62/742218, поданного 5 октября 2018 г.

Фармацевтические композиции и введение

Общие положения

В некоторых вариантах осуществления химическую структурную единицу (например, соединение или фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или пролекарство соединения), которое модулирует (например, проявляет агонизм) рецептор APJ, вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает химическую структурную единицу и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и необязательно одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы можно вводить в комбинации с одним или большим количеством обычных фармацевтических инертных наполнителей. Фармацевтически приемлемые инертные наполнители включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d- α -токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, использующиеся в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полочкамеры или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, Tris, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-

полиоксипропилен и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β и γ -циклодекстрин или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также можно использовать для улучшения доставки соединений, описанных в настоящем изобретении. Можно получить дозированные формы или композиции, содержащие химическую структурную единицу, описанную в настоящем изобретении, при содержании в диапазоне от 0,005% до 100% с дополнением до 100% нетоксичным инертным наполнителем. Предполагаемые композиции могут содержать 0,001%-100% химической структурной единицы, предлагаемой в настоящем изобретении, в одном варианте осуществления 0,1-95%, в другом варианте осуществления 75-85%, в другом варианте осуществления 20-80%. Подходящие методики получения таких дозированных форм известны или должны быть очевидны для специалистов в данной области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Пути введения и компоненты композиции

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, или содержащую их фармацевтическую композицию можно вводить нуждающемуся в них субъекту приемлемым путем введения. Приемлемые пути введения включают, но не ограничиваются только ими, буккальный, кожный, эндоцервикальный, эндосинусиальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, внутрибрюшинный, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, внутрицеребральный, интрацистернальный, внутрикоронарный, внутрикожный, внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, внутриэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, внутридесневой, подвздошный, внутрилимфатический, внутримозговой, внутриоболочечный, внутримышечный, внутриовариальный, внутрибрюшинный, внутрипростатический, внутрилегочный, внутрисиносовый, интраспинальный, внутрисуставной, внутритестикулярный, интратекальный, внутритубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, подкожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляционный), подкожный, сублингвальный, подслизистый, местный, чрескожный, чресслизистый, чрезтрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный.

Композиции можно приготовить для парентерального введения, например, приготовить для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутрибрюшинным путем. Обычно такие композиции можно получить в формах для инъекции, в виде жидких растворов или суспензии; также можно получить твердые формы, пригодные для использования при приготовлении растворов или суспензии после добавления жидкости до инъекции; и препараты также можно эмульгировать. Получение таких препаратов должно быть известно специалистам в данной области техники в свете

настоящего изобретения.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекции, включают стерильные водные растворы или дисперсии; препараты, содержащие кунжутное масло, арахисовое масло или водный пропиленгликоль; и стерильные порошки для проводимого перед использованием приготовления стерильных растворов или дисперсии для инъекции. Обычно форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в такой степени, чтобы ее можно было легко ввести путем инъекции. Она также должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носителем также может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), подходящие их смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно обеспечить, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем обеспечения необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечить разными антибактериальными и фунгицидными агентами, такими как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тимеросал и т. п. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекции можно обеспечить путем использования в композициях агентов, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекции получают путем включения активных соединений в необходимом количестве в подходящем растворителе при необходимости с разными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают путем включения разных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный разбавитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекции предпочтительными методиками получения являются методики вакуумной сушки и сушки вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента, с добавлением любого дополнительного желательного ингредиента из его полученного ранее стерильным фильтрованием раствора.

Фармакологически приемлемые инертные наполнители, применимые в ректальных композициях, таких как гель, крем, клизма, или ректальный суппозиторий, включают, без наложения ограничений, любое одно или большее количество из следующих: масло какао, глицериды, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG (такие как мази на основе PEG), глицерин, обработанный глицерином желатин, гидрирование растительные масла, полочсамеры, смеси полиэтиленгликолей разных молекулярных масс и эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля, вазелин, безводный ланолин, жир печени акулы, сахаринат натрия, ментол, масло сладкого миндаля, сорбит, бензоат натрия,

аноксид SBN, эфирное масло ванили, аэрозоль, парабены в феноксиэтаноле, метил-п-оксибензоат натрия, пропил-п-оксибензоат натрия, диэтиламин, карбомеры, карбопол, метилоксибензоат, цетостеариловый эфир макрогола, кокоилкаприлокаприлат, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, жидкий парафин, ксантановая камедь, карбоксиметабисульфит, этилендиаминтетраацетат натрия, бензоат натрия, метабисульфит калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметан (MSM), молочная кислота, глицин, витамины, такие как витамин А и Е и ацетат калия.

В некоторых вариантах осуществления суппозитории можно получить смешиванием химических структурных единиц, описанных в настоящем изобретении, с подходящими нераздражающими инертными наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердым при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах осуществления композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, или содержащая их фармацевтическая композиция являются подходящими локальной доставки в пищеварительный или желудочно-кишечный тракт путем перорального введения (например, твердых или жидких дозированных форм).

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах химическую структурную единицу смешивают с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или: а) наполнителями или средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь акации, с) влагоудерживающими средствами, такими как глицерин, d) разрыхляющими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсулы, таблетки и пилюли дозированная форма также может содержать буферные реагенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать для заполнения капсул из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п.

В одном варианте осуществления композиции находятся в разовой дозированной

форме, такой как пилюля или таблетка, и таким образом композиция может содержать, наряду с химической структурной единицей, предлагаемой в настоящем изобретении, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат и т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния и т. п.; и связующее, такое как крахмал, камедь акации, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы и т. п. В другой твердой дозированной форме порошок, микрогранулы, раствор или суспензия (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, PEG's, полоксамере 124 или триглицеридах) капсулируют в капсуле (капсуле на основе желатина или целлюлозы). Также включены разовые дозированные формы, в которых одна или большее количество химических структурных единиц, предлагаемых в настоящем изобретении, или дополнительных активных средств разделены физически; например, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двуслойные таблетки; гелевые капсулы с двумя отделениями и т. п. Также включены пероральные дозированные формы с энтэросолюбильным покрытием и формы задержанного высвобождения.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, диспергирующие агенты или консерванты, которые особенно полезны для предупреждения роста или воздействия микроорганизмов. Хорошо известны разные консерванты и они включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления инертные наполнители являются стерильными и обычно не содержат нежелательные вещества. Эти композиции можно стерилизовать по обычным хорошо известным методикам стерилизации. Для разных пероральных дозированных форм, содержащих инертные наполнители, таких как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Обычно достаточно соблюдение стандарта USP/NF.

Глазные композиции могут включать, без наложения ограничений, одно или большее количество из следующих: придающие вязкость агенты (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, Pluronic (триблоксополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, бензалконийхлорид, ETDA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлоридный комплекс; Allergan, Inc.)).

Местные композиции могут включать мази и кремы. Мази являются полужидкими препаратами, которые обычно основаны на вазелиновом масле или других производных нефти. Кремы, содержащие выбранное активное средства, обычно являются жидкими или полужидкими эмульсиями, часто типа масло-в-воде или вода-в-масле. Основы кремов обычно смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, обычно состоит из вазелинового масла и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, но не обязательно, по объему больше масляной фазы и обычно содержит влагоудерживающее средство. Эмульгатор в препарате крема обычно

представляет собой неионогенное, анионогенное, катионогенное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и с другими носителями или разбавителями основа мази должна быть инертной, стабильной, нераздражающей и несенсибилизирующей.

В любом из предшествующих вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут включать один или большее количество из следующих: липиды, сшитые между бислоями многослойные везикулы, биоразлагающиеся наночастицы или микрочастицы на основе сополимера D, L-молочной кислоты с гликолевой кислотой, на основе [PLGA] или полиангидридов и нанесенные на нанопористые частицы липидные бислои.

Дозы

Дозы могут меняться в зависимости от требований пациента, тяжести подвергающегося лечению патологического состояния и конкретного используемого соединения. Надлежащую дозу для конкретного случая может определить специалист в области медицины. В некоторых случаях полную суточную дозу можно разделить и вводить порциями в течение суток или с помощью средств, обеспечивающих непрерывную доставку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят в дозе, равной от примерно 0,001 мг/кг до примерно 500 мг/кг (например, от примерно 0,001 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 150 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 150 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 100 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг).

Режимы

Указанные выше дозы можно вводить ежедневно (например, в виде одной дозы или в виде двух или большего количества разделенных доз) или не ежедневно (например, через день, через два дня, через три дня, раз в неделю, два раза в неделю, раз в две недели, раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления период введения соединения, описанного в настоящем изобретении, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В другом варианте осуществления период, на который прекращают введение, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней,

13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В одном варианте осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение периода времени после отдельного периода времени. В другом варианте осуществления терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и второго периода после первого периода, причем введение прекращают во время второго периода, затем следует третий период, на котором начинают ведение терапевтического соединения, и затем четвертый период после третьего периода, когда введение прекращают. В одном воплощении этого варианта осуществления период введения терапевтического соединения после периода, когда введение прекращается, повторяется в течение определенного или неопределенного периода времени. В другом варианте осуществления период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В другом варианте осуществления период, на который введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта (например, человека), у которого имеется заболевание, нарушение или патологическое состояние, при котором снижение активности рецептора APJ (например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ; например, подавление или нарушение передачи сигнала рецептора апелин-APJ) или понижающая регуляция эндогенного апелина способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем изобретении, могут включать или дополнительно включают лечение одного или большего количества патологических состояний, связанных, сопутствующих или являющихся последствиями любого одного или большего количества патологических состояний, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает идентификацию субъекта. В некоторых вариантах осуществления идентификация включает определение значения одного или большего количества следующих параметров у субъекта: содержание лейкотриена B₄, сопротивление легочных сосудов, давление в легочной артерии, сердечный индекс, давление в концевых легочных капиллярах, давление в правом предсердии, проходное пешком за 6 мин расстояние, содержание мозгового натрийуретического пептида, содержание атриального натрийуретического

пептида и диффузионная способность легких.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, модулируют (например, снижают) сопротивление легочных сосудов, модулируют (например, снижают) постнагрузку для правого желудочка и модулируют (например, снижают) среднее давление в легочной артерии. В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, уменьшают опасность правожелудочковой недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, модулируют сосудистый тонус, модулируют гомеостаз жидкости, модулируют функцию почек, модулируют метаболизм энергии, модулируют воспалительный ответ и модулируют тромбоз.

Показания

Легочная гипертензия

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является легочная артериальная гипертензия (РАН). Неограничивающие примеры РАН и связанных с ним патологических состояний включают идиопатический РАН, наследственный РАН (например, мутации BMPR2 и другие мутации), вызванный токсином или лекарственным средством РАН и РАН, связанный с патологическими состояниями, включая, но не ограничиваясь только ими, заболевания соединительной ткани (СТД) (например, склеродермия, системная красная волчанка, системный склероз, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и синдром антифосфолипидных антител), инфекция HIV, портальная гипертензия, врожденное заболевание сердца и шистозоматоз.

В некоторых вариантах осуществления РАН является идиопатическим.

В других вариантах осуществления РАН является наследственным РАН, вызванным токсином или лекарственным средством РАН; или РАН, связанный с одним или большим количеством следующих: врожденное заболевание сердца, нарушения соединительной ткани (например, склеродермия, системная красная волчанка, системный склероз, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и синдром антифосфолипидных антител), портальная гипертензия, мутации BMPR2, шистозоматоз и инфекция HIV.

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является легочная гипертензия кроме РАН. Примеры таких патологических состояний включают, без наложения ограничений, легочная гипертензия вследствие заболевания левых отделов сердца (например, систолическая дисфункция левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, порок клапана сердца и врожденная/приобретенная обструкция вводимого/выводного отдела левого желудочка сердца и врожденная кардиомиопатии), легочная гипертензия вследствие заболевания легких и/или гипоксии (например, хроническое обструктивное заболевание легких, интерстициальное заболевание легких, другие заболевания легких вследствие смешанной ограничительной и обструктивной картины, нарушение дыхания во сне, нарушения альвеолярной гиповентиляции, длительное нахождение на большой высоте,

наследственной болезни легких), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии (например, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, другие обструкции легочной артерии) и легочная гипертензия с неясными многофакторными механизмами (например, гематологические нарушения, системные нарушения, метаболические нарушения и др.).

Сердечно-сосудистые патологические состояния, заболевания или нарушения

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является сердечно-сосудистое патологическое состояние, заболевание или нарушение. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистого патологического состояния, заболевания или нарушения включают ишемическую болезнь сердца, острый коронарный синдром, заболевание периферических сосудов, стенокардию, удар, инсульты, преходящие ишемические нарушения, сердечную недостаточность, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда после операции на сердце, порок клапана сердца, гипертензию (например, системную гипертензию, эссенциальную гипертензию, легочную гипертензию, портальную гипертензию, систолическую гипертензию), аневризму аорты (например, аневризму брюшной аорты), фибрилляцию предсердий, аритмию, атеросклероз, синдром Бругада, ишемические сердечно-сосудистые заболевания, заболевание периферической артерии, преэклампсию, желудочковую тахикардию и фиброз сердца.

В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистым патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является сердечная недостаточность. Неограничивающие примеры сердечной недостаточности включают хроническую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, дисфункцию левого желудочка (например, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда), дисфункцию правого желудочка, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда и острую декомпенсированную сердечную недостаточность (ADHF).

В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистым патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является патологическое состояние, заболевание или нарушение с патологией сосудов (например, с увеличенной проницаемостью сосудов и нефункциональные кровеносные сосуды). Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают гипертрофию сосудов, ремоделирование сосудов (например, сосудистую жесткость), атеросклероз, окклюзионное заболевание периферической артерии (PAOD), рестеноз (например, рестеноз после ангиопластики), тромбоз и нарушения проницаемости сосудов и ишемию и/или реперфузионное поражение (например, ишемию и/или реперфузионное поражение сердца, почек и сетчатки). В некоторых вариантах осуществления патологические состояния, заболевание или нарушение связаны с венами.

Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают ангиому, венозную недостаточность, стаз или тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, могут улучшить сократительную способность сердца (например, релаксацию сердца), желудочково-артериальное взаимодействие, инотропную функцию или лизитропную функцию у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, могут увеличить фракцию изгнания у субъекта, страдающего от сердечно-сосудистого патологического состояния.

Метаболическая и гомеостатическая дисфункция и связанные патологические состояния, заболевания или нарушения

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние связано с метаболической дисфункцией. Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают метаболическую дисфункцию, ожирение, диабет (например, сахарный диабет типа II, гестационный диабет), осложнения диабета (например, метаболический синдром, резистентность к инсулину, повреждения органов микро- или макрососудистого происхождения, такие как макро- и микроваскулопатии, диабетическую невропатию, диабетическую ретинопатию, кардиальную автономную невропатию), заболевание почек (например, хроническое заболевание почек), отек, дислипидемию, анорексию, гиперфагию, полифагию, гиперхолестеринемию, гиперглицидемию, гиперлипемию, нарушение гормона роста (например, гигантизм, акромегалию), галакторею и сердечную слабость.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние связано с несоответствующими секретами вазопрессина (SIADH). Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают нейрогенный сахарный диабет (например, осложнения при диабете, такие как диабетическая нефропатия, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия и т. п.), рак легких, септический шок и жажду.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние связано с системным воспалением. Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают синдром системного воспалительного ответа (SIRs), сепсис (например, тяжелый сепсис) и септический шок. В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние связано с сепсисом (например, осложнение, сопутствие или последствия сепсиса). Неограничивающие примеры патологических состояний, заболеваний или нарушений, связанных с сепсисом, включают вызванную сепсисом дисфункцию миокарда, связанный с сепсисом воспалительный ответ (например, системное воспаление), связанные с сепсисом гемодинамические изменения,

гиповолемию, связанные с сепсисом органной недостаточности (например, полиорганная недостаточность, почечная недостаточность), острое повреждение почек, вазоплегию, поражение легких, несоответствующие секреции вазопрессина, стабильную гипертензию, связанную с генерализованной вазодилатацией, рефрактерно-констриктивная реакция, синдром повышенной капиллярной утечки, нарушение баланса коагуляции/фибринолиза и метаболическое расстройство, проявляющееся в повышенном содержании лактатов в кровотоке. См., например, Coquerel et al. *Critical Care* (2018) 22:10.

В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, могут регулировать аргининовый вазопрессиновый (AVP) или ангиотензиновый рецептор.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние связано с нарушением гомеостаза жидкости организма посредством зависимых и независимых от CNS эффектов. Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают почечную недостаточность (например, острую и хроническую почечную недостаточность), почечную перфузию, почечную дисфункцию (например, поликистозное заболевание почек), акварез и диурез.

Слабоумие и связанные патологические состояния, заболевания или нарушения

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является слабоумие. Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают старческое слабоумие, цереброваскулярное слабоумие, слабоумие, обусловленное наследственными дегенеративными заболеваниями, вызванными денатурацией (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Пика, болезнь Гентингтона и т. п.), слабоумие, вызванное инфекционными заболеваниями (например, задержанные вирусные инфекции, такие как болезнь Крейтцфельда-Якоба), слабоумие, связанное с эндокринными заболеваниями, метаболическими заболеваниями или отравлением (например, гипотиреоз, дефицит витамина B12, алкоголизм, отравление, вызванное разными лекарственными средствами, металлами или органическими соединениями), слабоумие, вызванное опухолями (например, опухолью головного мозга) и слабоумие вследствие травматических заболеваний (например, хронической субдуральной гематомой), депрессия, синдром гиперактивности у детей (микроэнцефалопатия), расстройство сознания, тревожное нарушение, шизофрения и фобия.

Нарушение соединительной ткани

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является нарушение соединительной ткани. В некоторых вариантах осуществления нарушение соединительной ткани выбрано из группы, состоящей из следующих: склеродермия, системная красная волчанка, системный склероз, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и синдром антифосфолипидных антител. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением

является системный склероз.

Фиброз

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброз связан с органом или тканью, выбранной из группы, состоящей из следующих: легкое, печень, сердце, средостение, костный мозг, ретроперитонеальное пространство, кожа, кишечник, сустав, репродуктивный орган и их комбинация. В некоторых вариантах осуществления фиброзом является идиопатический фиброз легких (IPF). В некоторых вариантах осуществления фиброзом является фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления фиброз связан с неалкогольной жировой инфильтрацией печени (NAFLD)

Другие патологические состояния, заболевания или нарушения

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является заболевание печени. Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают алкогольное заболевание печени, вызванное токсикантом заболевание печени, вызванное вирусом заболевание печени и цирроз печени.

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является заболевание легких. Неограничивающие примеры такого патологического состояния, заболевания или нарушения включают хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, острый респираторный дистресс синдром (ARDS) и боковой амиотрофический склероз. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является заболевание сетчатки (например, дегенерация желтого пятна).

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, заболеванием или нарушением является инфекция HIV, нейродегенерация при HIV, нейродегенеративное заболевание, рак (например, рак молочной железы, лимфолейкоз, рак мочевого пузыря, рак яичников, карцинома предстательной железы и т. п.), астма, ожоговые поражения (например, солнечный ожог), травматические поражения головного мозга, панкреатит, синдром Турнера, невроз, ревматоидный артрит, повреждение спинного мозга, иммунная функция, воспаление, спиноцеребеллярная дегенерация, перелом кости, раны, атопический дерматит, остеопороз, астма, эпилепсия и бесплодие.

Активация стволовых клеток

Химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, также можно использовать для активацию стволовых клеток (например, стволовых клеток сердца, таких как эндогенные стволовые клетки сердца). В некоторых вариантах осуществления химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, можно использовать для возобновления роста ткани, содействия восстановлению функции после трансплантации клеток (например, клеток с полученными из костного мозга мезенхимальными стволовыми клетками), усиления пролиферации стволовых клеток сердца (например, у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда), уменьшения

размера инфаркта, стимулирования восстановления сердца, активации стволовых клеток и клеток-предшественников у субъектов после инфаркта миокарда или уменьшения реперфузионного поражения (например, во время операций, таких как шунтирование сердца или процедуры по пересадке сердца).

Комбинированная терапия

Настоящее изобретение включает режимы монотерапии, а также режимы комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно включать введение одного или большего количества дополнительных терапий (например, одного или большего количества дополнительных терапевтических средств и/или одного или большего количества терапевтических режимов) в комбинации с введением соединений, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств.

Типичные дополнительные терапевтические средства включают, но не ограничиваются только ими, терапевтические средства для лечения РАН, легочной гипертензия, сердечной недостаточности (например, ADHF, хронической сердечной недостаточности), гипертензии (например, системной гипертензии), бокового амиотрофического склероза, аритмии, астмы, атеросклероза, фибрилляции предсердий, синдрома Бругада, ожоговых поражений (например, солнечного ожога), рака, фиброза сердца, кардиомиопатии, инсультов, диабета (например, гестационного диабета), септического шока, сепсиса, почечной недостаточности, дислипидемии, нейродегенерации при HIV, воспаление, ишемического сердечно-сосудистого заболевания, заболевания печени, метаболического нарушения, нейродегенеративного заболевания, ожирение, заболевания периферической артерии, преэклампсии, рестеноза, преходящих ишемических нарушений, травматических поражений головного мозга, желудочковой тахикардии, отека, или иммунной функции.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств включают применимые, например, в качестве терапевтических средств для лечения РАН. Неограничивающие примеры включают:

аналоги простациклина (например, эпопростенол, трепростинил, илопрост);

IP рецептор простациклина (например, селексипаг);

антагонисты эндотелинового рецептора (например, босентан, амбрисентан, мацитентан);

ингибиторы PDE 5 (например, силденафил, тадалафил);

стимулятор растворимой гуанилатциклазы (например, риоцигуат);

терапевтические средства для лечения митохондриальной дисфункции (например, бардоксолон метил);

противовоспалительные средства (например, ритуксимаб, тоцилизумаб,

убенимекс); и

средства, которые модулируют окислительный стресс (например, диметилфумарат, внутривенное железо).

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств включают применимые, например, в качестве терапевтических средств для лечения сердечной недостаточности или гипертензии. Неограничивающие примеры включают:

α-блокаторы (например, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин);

β-блокаторы (например, ацебутолол, ацетутолол, атенолол, бисопрол, бупранолол, картеолол, карведилол, целипролол, эсмолол, мепиндолол, метопролол, надолол, окспренолол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол, талипролол);

блокаторы кальциевых каналов включая, но не ограничиваясь только ими, дигидропиридины (DHPs) (например, амлодипин, фелодипин, исрадипин, лацидипин, никардипин, нифедипин, нигулпидин, нилутипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, нивалдипин, риозидин) и не-DHPs (например, анипамил, дилтиазем, фендилин, флунаризин, галлпамил, мибефрадил, прениламин, тиапамил, верапамил);

диуретики (например, производные тиазида такие как, но не ограничиваясь только ими, амилорид, хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид и метилхлортиазид)

гипертензивные средства центрального действия (например, клонидин, гуанабенз, гуанфацин, метилдопа);

ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) (алацептрил, беназеприл, беназаприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, аналаприлат, фозиноприл, лизиноприл, моэксипирил, мовелтоприл, периндоприл, хинаприл, хинаприлат, рамиприл, рамиприлат, сприаприл, темокаприл, трендолаприл и зофеноприл) и двойные ингибиторы ACE/NEP (например, омапатрилат, фазидотрил и фасидотрилат);

блокаторы ангиотензинового рецептора (ARBs) (например, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, тазосартан, телмисартан, валсартан) и двойные ингибиторы ARB/NEP (например, комбинации валсартана и сакубитрила);

ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEP) (например, сакубитрил);

ингибиторы альдостеронсинтазы (например, анастрозол, фадрозол, эксеместан);

антагонисты эндотелина (например, босентан, энрасентан, атрасентан, дарусентан, мацитентан, ситаксентан, тезосзентан);

ингибиторы тока кардиостимулятора (например, ивабрадин);

активаторы миозина (например, активаторы сердечного миозина);

натрийуретик;

салуретик;

сосудорасширяющее средство/средства (например, нитраты)

антагонисты минералокортикоидного рецептора;

ингибиторы ренина;

соединения дигиталиса;
 ионотропные средства и агонисты β -рецептора;
 гиполипидемические средства;
 средства, повышающие содержание HDL в плазме;
 гипохолестеринемические средства;
 ингибиторы биосинтеза холестерина (например, ингибиторы HMG CoA редуктазы)
 агонист LXR;
 пробукол;
 ралоксифен;
 никотиновая кислота;
 ниацинамид;
 ингибиторы всасывания холестерина;
 средства, усиливающие экскрецию желчных кислот (например, анионообменные смолы или четвертичные амины, такие как холестирамин или колестипол);
 индукторы рецептора липопротеина низкой плотности;
 клофибрат;
 фенофибрат;
 безафибрат;
 ципрофибрат;
 гемфибризол;
 витамины (например, витамин B₆, витамин B₁₂, витамины-антиоксиданты);
 ингибиторы агрегации тромбоцитов;
 антагонисты фибриногенового рецептора;
 аспирин; и
 производные фибриновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств включают применимые, например, для лечения диабета. Неограничивающие примеры включают:

сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназ, глимепирид, глипизид);
 бигуаниды (например, метформин);
 тиазолидиндионы (например, циглитазон, пиоглитазон, троглитазон, росиглитазон)
 сенситизаторы инсулина, связанные с приведенными выше (например, селективные и неселективные активаторы PPAR-альфа, PPAR-бета и PPAR-гамма);
 дегидроэпиандростерон (также называемый, как DHEA, или его сопряженный сульфат, DHEA-SO₄);
 анти-глюкокортикоиды;
 ингибиторы TNF-альфа;
 ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4) (например, ситаглиптин, саксаглиптин);

агонисты или аналоги GLP-1 (такие как эксенатид);
 ингибиторы альфа-глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза);
 прамлинтид (синтетический аналог гормона человека амилина);
 другие средства, усиливающие секрецию инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид); и
 инсулин.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств включают применимые, например, для лечения ожирения. Неограничивающие примеры включают фенилпропаноламин, фентермин, диэтилпропион, мазиндол, фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентирамин, средства - агонисты бета-3-адренергического рецептора, сибутрамин, ингибиторы желудочно-кишечной липазы (например, орлистат), лептины, нейропептид Y, энтеростатин, холецистокинин, бомбезин, амилин, гистаминовые H₃ рецепторы, модуляторы допаминового рецептора D₂, меланоцитстимулирующий гормон, рилизинг-фактор кортикотропина, галанин и гамма-аминомасляная кислота (GABA).

Другие дополнительные терапевтические средства включают:

антиатеросклеротические средства;
 антидислипидемические средства;
 гипoinsулинемические средства;
 антитромботические средства;
 средства против ретинопатии;
 антинейропатические средства;
 антинефропатические средства;
 противоишемические средства;
 гиполипидемические средства;
 гипотриглицеридемические средства;
 гипохлоистеринемические средства;
 антирестенозные средства;
 антипанкреатические средства;
 анорексические средства;
 улучшающие память средства;
 средства против слабоумия;
 средства стимулирования познавательной способности;
 средства для подавления аппетита;
 средства лечения заболевания периферической артерии;
 средства лечения злокачественных опухолей;
 противовоспалительные средства;
 акваретики;
 дигоксин;
 доноры оксида азота;

гидралазины;
ионотропы;
антагонисты вазопрессинового рецептора;
статины;
антиаритмические средства;
ингибиторы фосфодиэстеразы (например, ингибиторы PDE5); и
нефропротекторные средства.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств также могут включать описанные в US9156796B2, который включен в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют для субъекта до взаимодействия с химической структурной единицей или введения химической структурной единицы (например, примерно за 1 ч до, или примерно за 6 ч до или примерно за 12 ч до, или примерно за 24 ч до, или примерно за 48 ч до, или примерно за 1 неделю до, или примерно за 1 месяц до).

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют для субъекта примерно в то же время, когда происходит взаимодействие с химической структурной единицей или введение химическую структурную единицу. В качестве примера, второе терапевтическое средство или режим и химическую структурную единицу вводят субъекту одновременно в одной дозированной форме. В качестве другого примера, второе терапевтическое средство или режим и химическую структурную единицу вводят субъекту одновременно в разных дозированных формах.

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют для субъекта после взаимодействия с химической структурной единицей или введения химической структурной единицы (например, примерно через 1 ч после или примерно через 6 ч после, или примерно через 12 ч после, или примерно через 24 ч после, или примерно через 48 ч после, или примерно через 1 неделю после, или примерно через 1 месяц после).

Получение соединений и биологические исследования

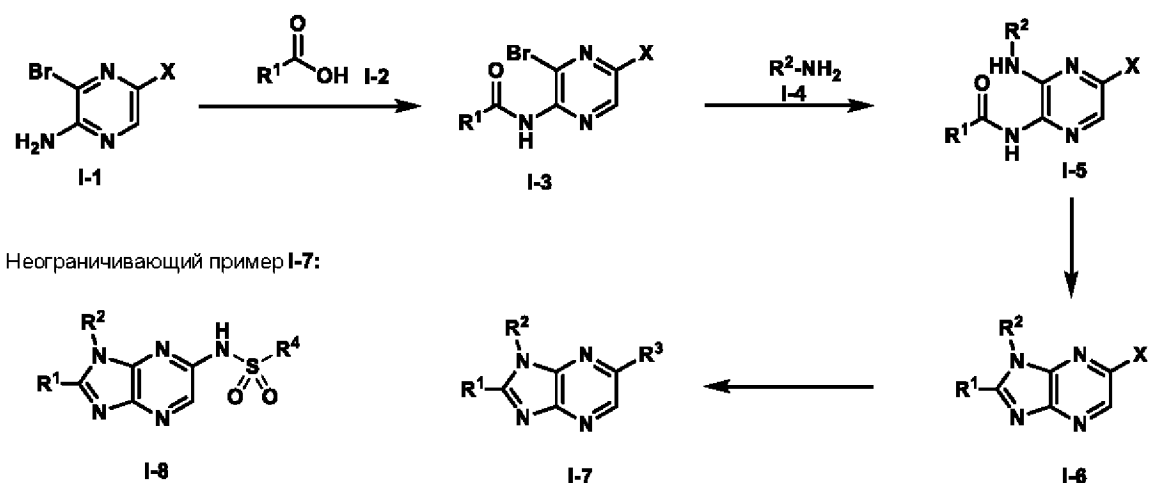
Как может понять специалист в данной области техники, методики синтеза соединений формул, приведенных в настоящем изобретении, должны быть очевидны для специалистов с общей подготовкой в данной области техники. Преобразования в синтетической химии и методологии использования защитных групп (введение и удаление защитных групп), применимые при синтезе соединений, описанных в настоящем изобретении, известны в данной области техники и включают, например, такие, как описанные в публикациях R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene и R.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и Subsequent editions thereof.

В некоторых вариантах осуществления промежуточные продукты, применимые для получения соединений, описанных в настоящем изобретении, можно получить по химическим методикам, приведенных на любой одной или большем количестве следующих схем и в неограничивающих примерах.

Получение соединения

Для иллюстративных целей на схемах 1-4 приведены общие методики получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, а также промежуточных продуктов. Более подробное описание отдельных стадий реакций приведено ниже в разделе Примеров синтеза. Специалисты в данной области техники должны понимать, что для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно использовать другие пути синтеза. Хотя на схемах приведены и обсуждены ниже конкретные исходные вещества, можно использовать другие исходные вещества и реагенты и получить множество производных и/или использовать разные условия проведения реакций. Кроме того, многие из соединений, полученных по описанным ниже методикам, можно дополнительно модифицировать с учетом настоящего изобретения с использованием обычных химических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Схема 1



В соответствии со схемой 1 соединение формулы (I) (представленное, как I-6 и I-7) можно получить из соединения I-1, I-2 и I-4, где R¹ и R² являются такими, как определено в настоящем изобретении. Аминопирозин I-1 можно ввести в реакцию с карбоновой кислотой I-2 и получить амид I-3 (где X означает галоген, такой как бром или хлор) при стандартных условиях (например, в присутствии оксалилхлорида с превращением I-2 в ацилхлорид или в присутствии реагентов сочетания для получения пептидов). Затем реакция S_NAr или катализируемое металлом перекрестное сочетание (например, сочетание по Бухвальду-Хартвику с использованием Xantphos и Pd(OAc)₂) I-3 и амина I-4 может дать соединение I-5. Конденсация карбонильного фрагмента в I-5 в амин может дать I-6, соединение формулы (I).

Альтернативно, I-3 можно получить путем сочетания I-1 и сложного эфира I-2 (например, алкилового эфира, например, метилового или этилового эфира) при подходящих условиях (например, в присутствии AlMe_3).

Необязательно фрагмент X в I-6 можно превратить в другие группы R^3 и получить I-7, другое соединение формулы (I). В качестве неограничивающих примеров превращения I-6 и I-7, I-6 можно ввести в реакцию с сульфонамидом при условиях сочетания по Ульману и получить соединение I-8 (см. выше, схема 1).

Следующие исходные вещества можно использовать вместо I-1 и ввести в последовательность, приведенную на схеме 1.

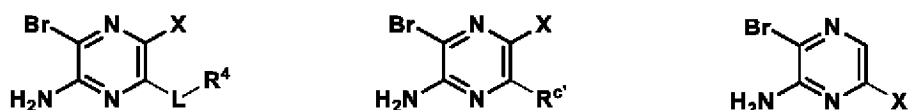
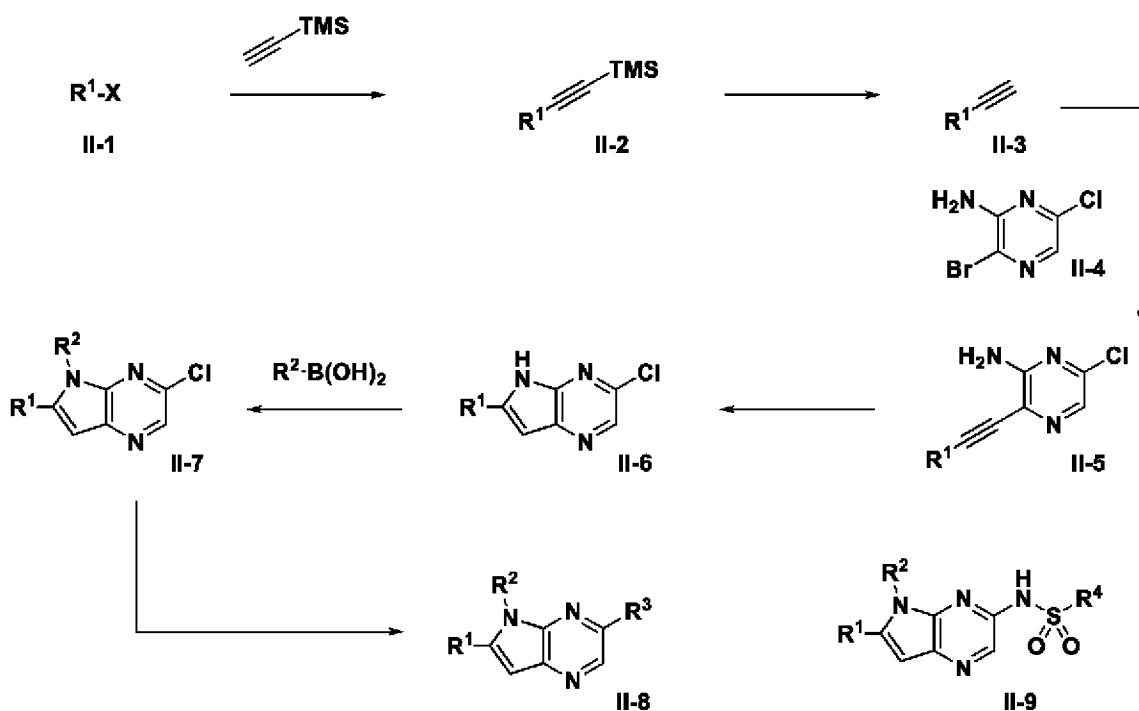


Схема 2

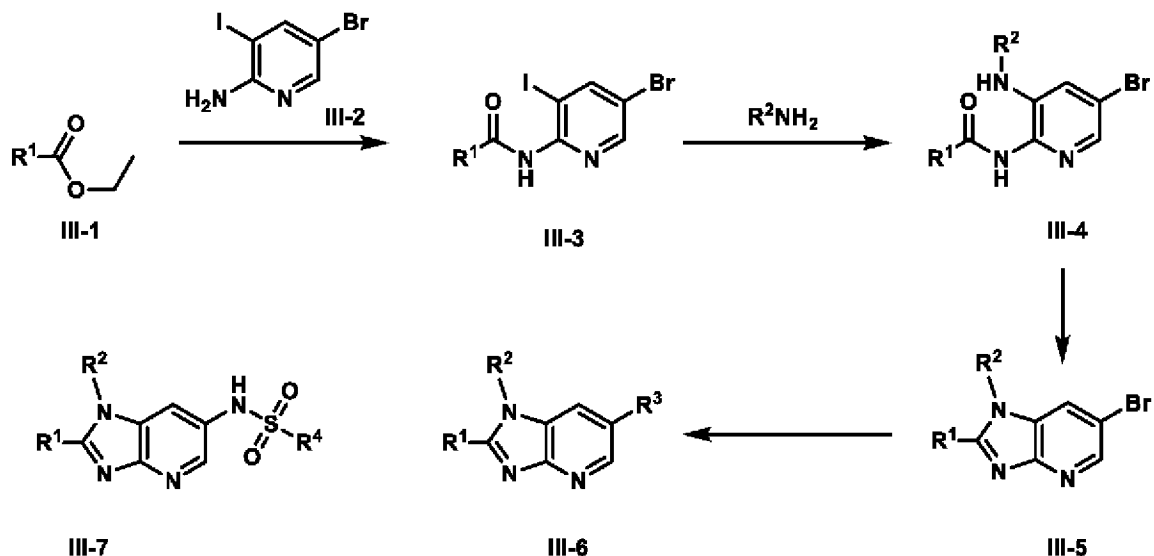


В соответствии со схемой 2 соединение формулы (I) (представленное, как соединения II-7 - II-9) на схеме 2 можно получить из соединения II-1, где R^1 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения и X означает галогенидную (например, Br) или псевдогалогенидную группу (например, OTf). II-1 можно ввести в сочетание по Соногашира или эквивалентное с защищенным ацетиленом (например, TMS-ацетиленом) и получить соединение II-2. Последующее удаление защитной группы алкина может дать II-3, который можно ввести в сочетание с производным пиразина II-4 и получить соединение II-5. Циклизация аминогруппы в II-5 с алкинильным фрагментом может дать соединение II-6, которое можно ввести в перекрестное сочетание с бороновой кислотой формулы $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$, где R^2 является таким, как определено в другой части

настоящего изобретения, или боронатом (например, при условиях сочетания по Чену-Лэму) и получить соединение II-7, которое представляет собой соединение формулы (I). Соединение II-7 можно дополнительно функционализировать и получить соединение II-8, также соединение формулы (I).

В качестве неограничивающего примера превращения II-7 в II-8, II-7 можно ввести в сочетание с соединением формулы $H_2NS(O)_2R^4$, где R^4 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения (например, при условиях сочетания по Ульману) и получить соединение II-9, неограничивающий пример соединения II-8.

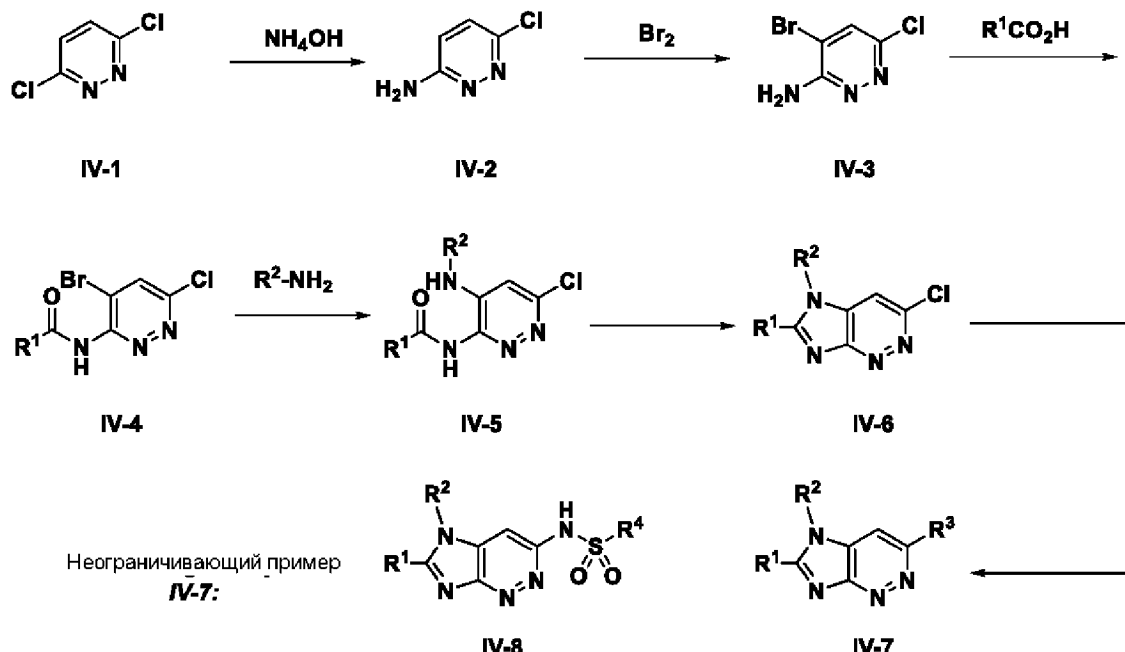
Схема 3



В соответствии со схемой 3 соединение формулы (I) (представленное, как соединения III-5 - III-7 на схеме 3) можно получить из соединения III-1, где R^1 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения. Сочетание III-1 и III-2 (например, в присутствии кислоты Льюиса, такой как $AlMe_3$) может дать соединение III-3, которое можно ввести в перекрестное сочетание с соединением формулы R^2NH_2 , где R^2 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения, и получить соединение III-4. Циклизация аминогруппы в III-4 с амидным фрагментом (например, в присутствии $P(O)Cl_3$ при нагревании) может дать III-5, который представляет собой соединение формулы (I). III-5 можно функционализировать и получить III-6, также соединение формулы (I).

В качестве неограничивающего примера превращения III-5 в III-6, III-5 можно ввести в сочетание с соединением формулы $H_2NS(O)_2R^4$, где R^4 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения (например, при условиях сочетания по Ульману) и получить соединение III-7, неограничивающий пример соединения III-6.

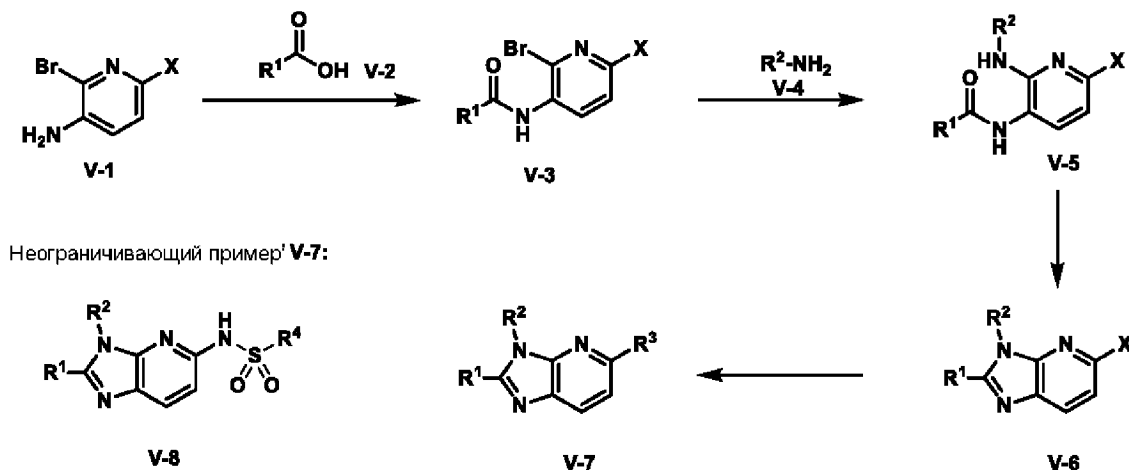
Схема 4



В соответствии со схемой 4 соединение формулы (I) (представленное, как соединения IV-6 - IV-8 на схеме 4) можно получить из производного пиразина IV-1. Последовательная обработка IV-1 гидроксидом аммония и бромом может дать IV-3, после чего сочетания IV-3 и $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (где R^1 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения) может дать IV-4. IV-4 можно ввести в сочетание с R^2NH_2 , где R^2 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения (например, при условиях сочетания по Бухвальду-Хартвигу) и получали IV-5, который можно подвергнуть циклизации (например, при нагревании и/или микроволновом облучении) и получить IV-6, соединение формулы (I). Соединение IV-6 можно функционализировать и получить IV-7, также соединение формулы (I).

В качестве неограничивающего примера превращения IV-6 в IV-7, IV-6 можно ввести в сочетание с соединением формулы $\text{H}_2\text{NS(O)}_2\text{R}^4$, где R^4 является таким, как определено в другой части настоящего изобретения (например, при условиях сочетания по Ульману) и получить соединение IV-8, неограничивающий пример соединения IV-7.

Схема 5



В соответствии со схемой 5 соединение формулы (I) (представленное, как V-6 и V-7) можно получить из соединения V-1, V-2 и V-4, где R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем изобретении. Аминопиразин V-1 можно ввести в реакцию с карбоновой кислотой V-2 и получить амид V-3 (где X означает галоген, такой как бром или хлор) при стандартных условиях. Затем реакция S_NAr или катализируемое металлом перекрестное сочетание (например, сочетание по Бухвальду-Хартвику с использованием Xantphos и $Pd(OAc)_2$) V-3 и амина V-4 может дать соединение V-5. Конденсация карбонильного фрагмента в V-5 в амин может дать V-6, соединение формулы (I).

Альтернативно, V-3 можно получить путем сочетания V-1 и сложного эфира V-2 (например, алкилового эфира, например, метилового или этилового эфира) при подходящих условиях (например, в присутствии $AlMe_3$).

Фрагмент X в V-6 необязательно можно превратить в другие группы R^3 и получить I-7, другое соединение формулы (I). В качестве неограничивающих примеров превращения V-6 и V-7, V-6 можно ввести в реакцию с сульфонамидом при условиях сочетания по Ульману и получить соединение V-8 (см. выше, схема 5).

Общие методики

Реакции, чувствительные к влаге или воздуху, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием безводных растворителей и реагентов. За протеканием реакций следили с помощью аналитической тонкослойной хроматографии (TLC), обычно проводимой с использованием пластин для TLC с покрытием из Sanpont, силикагель GF-254, толщина слоя 0,25 мм, или жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS).

Обычно используемая аналитическая система LC-MS состояла из прибора Agilent 6120 с ионизацией электрораспылением в режиме детектирования положительных ионов с использованием прибора Agilent 1260 series HPLC с автоматическим пробоотборником. Обычно использовали колонку Agilent poroshell C18, 3,0×50 мм, 2,7 мкм. Скорость потока равнялась 0,6 мл/мин и инжектируемый объем равнялся 5 мкл. UV-детектирование проводили в диапазоне 190-400 нм. Подвижная фаза состояла из

растворителя А (вода с добавлением 0,1% TFA) и растворителя В (ацетонитрил с добавлением 0,05% TFA), использовали градиентный режим с изменением от 90% растворителя А до 95% растворителя В за 1,7 мин, выдерживание в течение 1,8 мин, затем переход к 90% растворителя А за 0,1 мин и выдерживание в течение 1,4 мин.

Очистку с помощью препаративной HPLC обычно проводили с использованием системы Waters 2555-2767 с детектором 2489 UV. Использовали колонку Welch C-18, 21,2×150 мм, 5 мкм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (5-95%) с водой, содержащих 0,05%TFA. Скорости потока поддерживали равными 20 мл/мин, инжестируемый объем равнялся 1800 мкл и использовали UV детектор с двумя каналами при 254 нм и 280 нм. Градиентные режимы для подвижной фазы оптимизировали для отдельных соединений.

Реакции с нагреванием с помощью микроволнового излучения обычно проводили с использованием прибора Initiator фирмы Biotage. Концентрирование растворов проводили в роторном испарителе при пониженном давлении. Флэш-хроматографию обычно проводили с использованием хроматографического прибора Biotage Flash Chromatography (Dyax Corp.) на силикагеле (40-63 мкм, размер пор 60 Å) св предварительно заполненными картриджами указанных размеров. Спектры ^1H NMR снимали на спектрометрах при 400 MHz в растворах в CDCl_3 , если не указано иное. Химические сдвиги приведены в частях на миллион (част./млн). Тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах в CD_3Cl и остаточный пик CH_3OH или TMS использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах в CD_3OD . Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Hz). Хиральную аналитическую хроматографию проводили на одной из следующих колонок: Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA или Chiralcel OJ (250×4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с указанным содержанием этанола в гексане (%Et/Hex) или изопропанола в гептане (%IPA/Hep) в изократическом режиме системы растворителей. Хиральную препаративную хроматографию проводили на одной из следующих колонок: Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA или Chiralcel OJ columns (20×250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) при желании в изократическом режиме системы растворителей, определенной с помощью хиральной аналитической хроматографии или надкритической жидкостной хроматографии (SFC).

Аббревиатуры

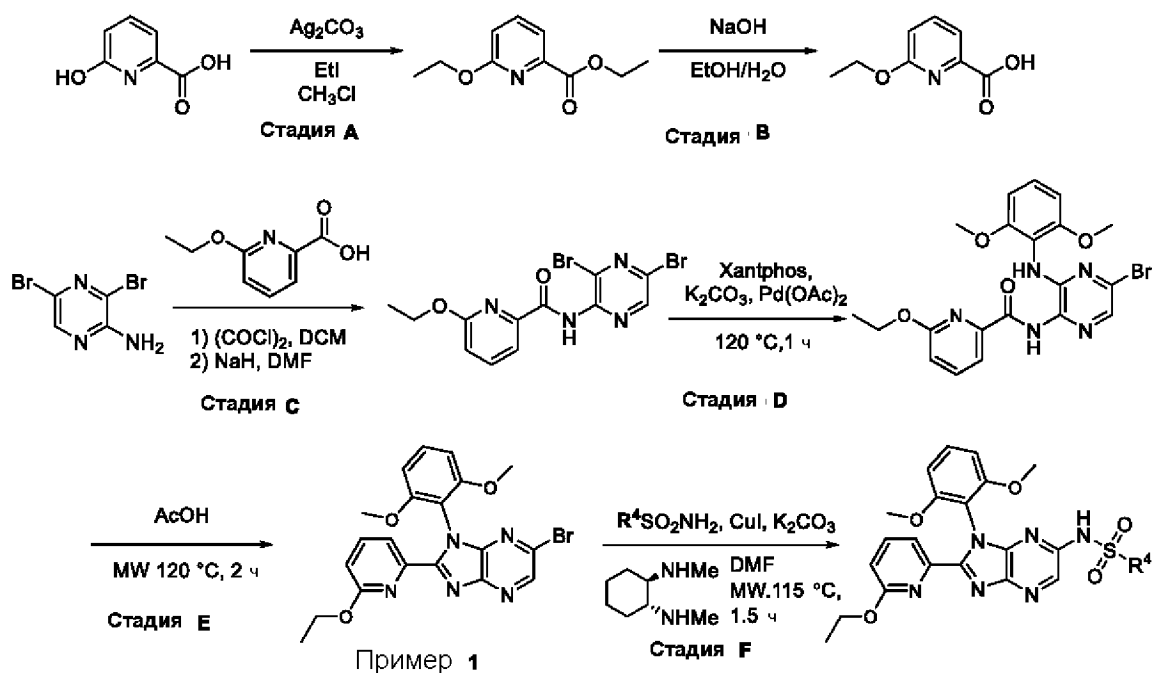
-C(O)CH₃ (Ac); уксусная кислота (AcOH); -OC(O)CH₃ (OAc); водный раствор (aq); Cbz (бензилоксикарбонил); N, N-диизопропилэтиламин (DIEA); N,N-диметилформамид (DMF); 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI); этилацетат (EtOAc); диэтиловый эфир (эфир или Et₂O); петролейный эфир (PE); грамм(ы) (г); час(ы) (ч); 2-пропанол (IPA); масс-спектр (ms или MS); микролитр(ы) (мкл); миллиграмм(ы) (мг); миллилитр(ы) (мл); миллимоль (ммоль); минута (минуты) (мин); метил-трет-бутиловый эфир (MTBE); (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBOP); время удерживания (R_t); комнатная температура (rt или RT); насыщенный

водный раствор хлорида натрия (рассол); трифторуксусная кислота (TFA); тетрагидрофуран (THF); флэш-хроматография (FC); жидкостная хроматография (LC); жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (LCMS или LC-MS); надкритическая жидкостная хроматография (SFC); трет-бутилоксикарбонил (Boc или BOC); диэтиламинотрифторидсеры (DAST); дихлорметан (DCM); диметилацетамид (DMA; DMAC); диметилсульфоксид (DMSO); 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP); уксусная кислота (HOAc); 3-хлорпероксибензойная кислота (m-CPBA); метил (Me); метанол (MeOH); N-бромсукцинамид (NBS); тонкослойная хроматография (TLC); микроволновое излучение (MW, M.W.).

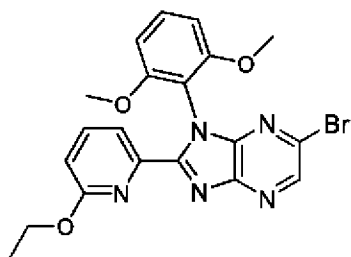
Примеры синтеза

Ниже приведены типичные методики получения соединений, использующиеся в последующих примерах, или которые можно использовать для замены соединений, использующихся в последующих примерах, которые могут не иметься в продаже.

Методика A:



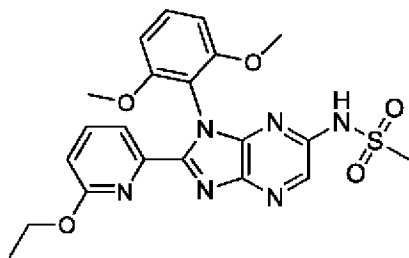
Пример 1: 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



и

Пример 2: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-

b]пиразин-6-ил)метансульфонамид



Стадия А: этил-6-этоксипиколинат

Этилийодид (112,2 г, 720 ммоль, 4 экв.) добавляли к суспензии 6-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты (25,0 г, 180 ммоль, 1 экв.) и карбоната серебра(I) (100 г, 360 ммоль, 2 экв.) в CHCl_3 (400 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 дня. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и твердое вещество промывали с помощью CHCl_3 . Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, этил-6-этоксипиколинат в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: m/z 196,0 ($M+H$)⁺

Стадия В: 6-этоксипиколиновая кислота

К раствору этил-6-этоксипиколината (25 г, 128 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (1 моль/л, 384 мл, 384 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 н. раствором HCl (водный раствор) и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали рассолом, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, 6-этоксипиколиновую кислоту.

LC-MS: m/z 168,0 ($M+H$)⁺

Стадия С: N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

К раствору 6-этоксипиколиновой кислоты (10 г, 59,9 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) по каплям при 0°C добавляли оксалилхлорид (11,4 г, 89,8 ммоль, 1,5 экв.) и DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали и получали неочищенный 6-этоксипиколинхлорид в виде светло-желтого твердого вещества. Суспензию 3,5-дибромпиразин-2-амин (14,4 г, 56,9 ммоль, 0,95 экв.) и NaN (6,8 г, 170,7 ммоль, 2,85 экв.) в DMF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем неочищенный 6-этоксипиколинхлорид в DMF (100 мл) по каплям добавляли в течение 30 мин. После добавления, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным NH_4Cl (водный раствор) (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл). Экстракт промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из DCM и получали соединение, N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид.

LC-MS: m/z 400,9, 402,9, 404,9($M+H$)⁺

Стадия D: N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-

этоксипиколинамид

Суспензию N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (1,0 г, 2,5 ммоль, 1 экв.), 2,6-диметоксианилина (380 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (112 мг, 0,5 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (576 мг, 1,0 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (680 мг, 3,0 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=4/1) и получали искомое соединение, N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид.

LC-MS: m/z 474,0, 476,0 (M+H)⁺

Стадия E: 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин (пример 1)

Раствор N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (1,0 г, 2,1 ммоль, 1 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и промывали смесью EtOAc/PE=1/2 (3×1 мл) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,75 (s, 1H), 8,04 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 3H), 3,60 (s, 6H), 3,40 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,05 (t, J=7,0 Hz, 3H).

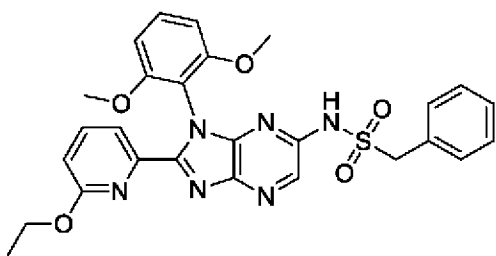
LC-MS: m/z 456,1, 458,1 (M+H)⁺

Стадия F: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид (пример 2)

Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (150 мг, 0,33 ммоль), метансульфонамида (62 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.), CuI (125 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (94 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.) и K₂CO₃ (137 мг, 0,99 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь промывали водой (150 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (при элюировании с помощью PE/EtOAc=20/1~5/1) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (dd, J=7,4 Hz, J=0,8 Hz, 1H), 7,86 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,03 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 471,0 (M+H)⁺

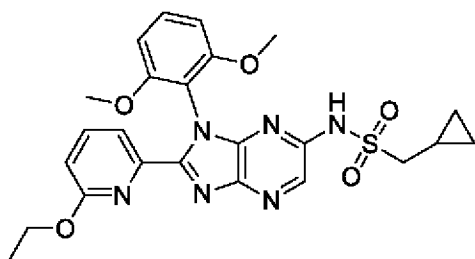
Пример 3: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-фенилметансульфонамид



Искомое соединение получали по общей методике А, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества соединения примера 1 с использованием бензилсульфонамида.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (dd, $J=7,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 3,41 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 547,0 ($M+H$) $^+$

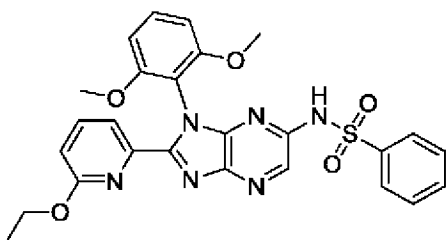
Пример 4: 1-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по общей методике А, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества соединения примера 1 с использованием 1-циклопропилметансульфонамида.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (dd, $J=7,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J=3,4$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,47 (d, $J=4,0$ Hz, 3H), 0,13 (d, $J=2,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 511,0 ($M+H$) $^+$

Пример 5: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)бензолсульфонамид

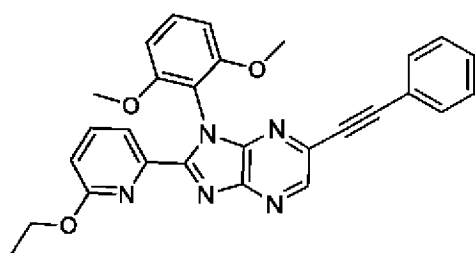


Искомое соединение получали по общей методике А, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества соединения примера 1 с использованием

бензолсульфонамида.

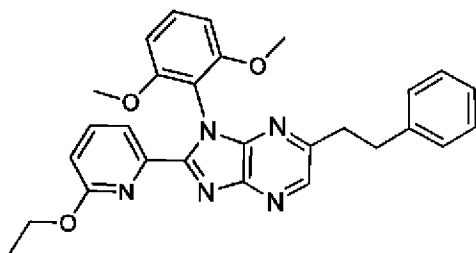
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=7,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,4$ Hz, 0,8 Hz, 2H), 7,55 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J=4$ Hz, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,38 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 533,0 ($M+H$) $^+$

Пример 6: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(фенилэтинил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



и

Пример 7: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-фенетил-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



Стадия А: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(фенилэтинил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин (пример 6)

Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (пример 1, 100 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), этилбензола (44,5 мг, 0,44 ммоль, 2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15,3 мг, 0,022 ммоль, 0,1 экв.), CuI (8,3 мг, 0,044 ммоль, 0,2 экв.) и Et_3N (66 мг, 0,66 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) продували с помощью N_2 в течение 1 мин, затем перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$) и получали искомое соединение.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,85 (s, 1H), 8,07 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,87 -7,93 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,49 -7,53 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 6,90 (dd, $J=8,4$, 1,6 Hz, 3H), 3,61 (s, 6H), 3,41 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 478,2 ($M+H$) $^+$

Стадия В: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-фенетил-1H-имидазо[4,5-b]пирозин (пример 7)

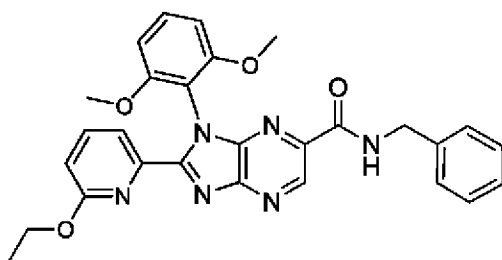
Смесь 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(фенилэтинил)-1H-

имидазо[4,5-*b*]пиразина (70 мг, 0,157 ммоль) и 10% Pd/C (7 мг) в EtOAc (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,86 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,09-7,18 (m, 3H), 6,86 (dd, *J*=17,4, 8,4 Hz, 3H), 3,59 (s, 6H), 3,41 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,13 (dd, *J*=8,4, 6,8 Hz, 2H), 2,96 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,05 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

LC-MS: *m/z* 482,2 (M+H)⁺

Пример 8: N-Бензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-карбоксамид



Стадия А: Метил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-карбоксилат

6-Бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин (105 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (33 мг, 0,046 ммоль, 0,2 экв.) и триэтиламин (70 мг, 0,69 ммоль, 3 экв.). Суспензию дегазировали и трижды продували с помощью CO. Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C под давлением 3 МПа в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 25% EtOAc в PE) и получали искомое соединение, метил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-карбоксилат.

LC-MS: *m/z* 436,1 (M+H)⁺

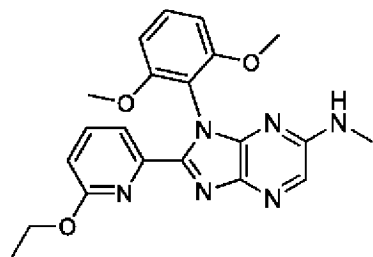
Стадия В: N-Бензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-карбоксамид (пример 8)

Метил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-карбоксилат (32,4 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.) и бензиламин (15 мг, 0,148 ммоль, 2 экв.) помещали в герметизированную пробирку и смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 25% EtOAc в PE) и получали искомое соединение.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,21 (s, 1H), 8,85 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 5H), 6,88 (t, *J*=8,4 Hz, 3H), 4,50 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,41 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,05 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LC-MS: *m/z*

511,2 (M+H)⁺

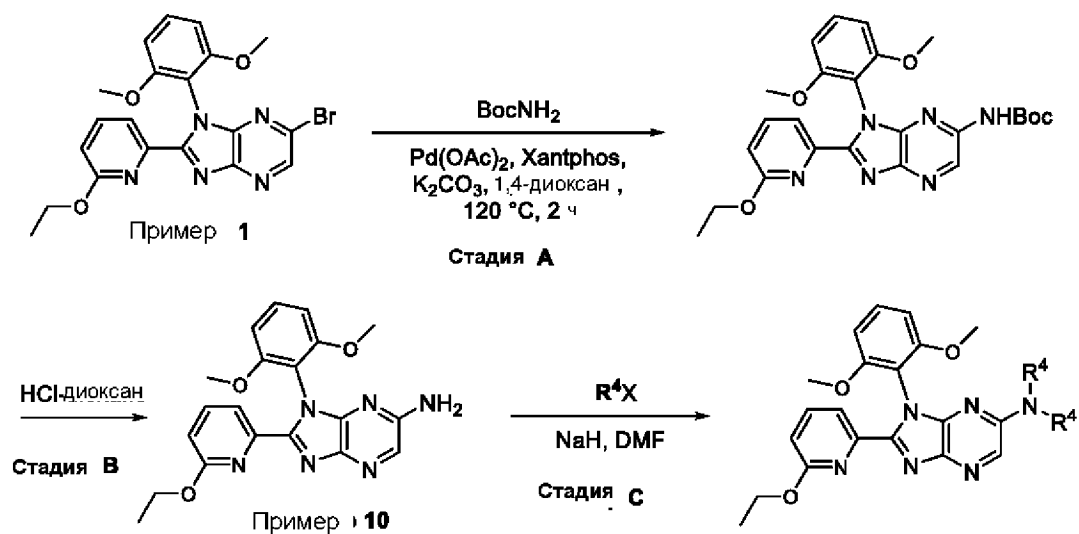
Пример 9: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин



Смесь 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 1, 60 мг, 0,1 ммоль, экв.) и CH₃NH₂ (водный раствор, 40 мас.%, 5 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=1/2) и получали искомое соединение.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,84 (s, 1H), 7,82 (dd, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,19 (q, J=4,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,69 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 6H), 3,37 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,70 (d, J=4,8 Hz, 3H), 1,02 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 407,2 (M+H)⁺

Методика В:



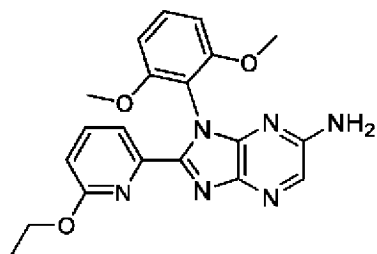
Стадия А: трет-бутил-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)карбамат

Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (500 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.), BocNH₂ (255 мг, 2,18 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (49 мг, 0,22 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (252 мг, 0,44 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (711 мг, 2,18 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит

и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=2/1) и получали искомое соединение, трет-бутил-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)карбамат.

LC-MS: m/z 493,2 ($M+H$)⁺

Стадия В: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин (пример 10)

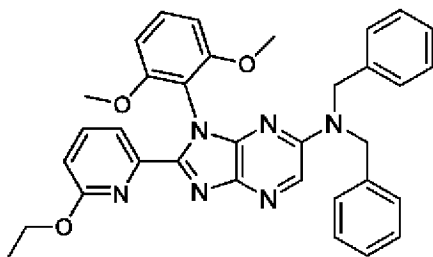


Смесь трет-бутил-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)карбамата (350 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.) и HCl в диоксане (4 моль/л, 20 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (100% EtOAc) и получали соединение примера 10.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,83-7,89 (m, 2H), 7,79 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,42 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

LC-MS: m/z 393,2 ($M+H$)⁺

Пример 11: N, N-дибензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин

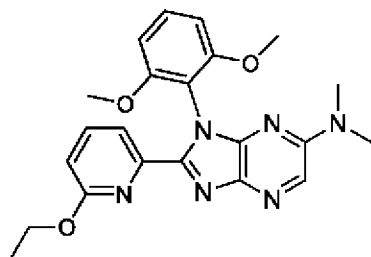


Смесь соединения примера 10 (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и NaH (10,2 мг, 0,26 ммоль, 2 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли бромметилбензол (24 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=7,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,18-7,32 (m, 10H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,73 (dd,

$J=8,0, 0,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,77 (s, 4H), 3,55 (s, 6H), 3,37 (q, $J=7,0 \text{ Hz}$, 2H), 1,01 (t, $J=7,0 \text{ Hz}$, 3H). LC-MS: m/z 573,2 ($M+H$)⁺

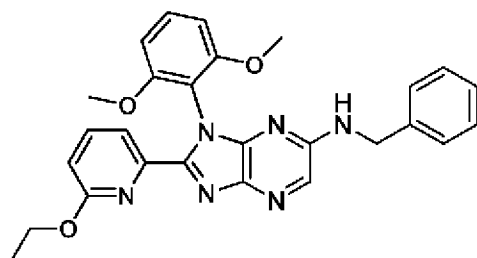
Пример 12: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N, N-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин



Смесь соединения примера 10 (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и NaH (15,3 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли йодметан (54,3 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=3/7) и получали искомый продукт.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,08 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=7,4, 1,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,40 (t, $J=8,4 \text{ Hz}$, 1H), 6,83 (d, $J=8,4 \text{ Hz}$, 2H), 6,71 (dd, $J=8,0, 1,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,57 (s, 6H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 1,02 (t, $J=7,0 \text{ Hz}$, 3H). LC-MS: m/z 421,2 ($M+H$)⁺

Пример 13: N-бензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин

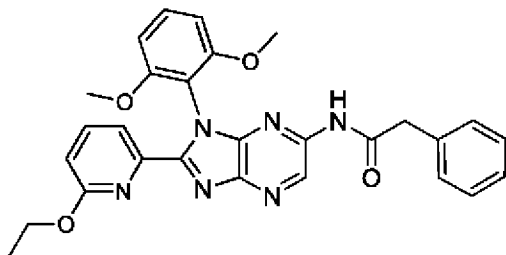


При энергичном перемешивании к красной суспензии 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин (пример 10, 60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в 1, 2-дихлорэтано (20 мл) добавляли бензойный альдегид (65 мг, 0,61 ммоль, 4 экв.) и колбу для проведения реакции помещали в баню со льдом. Затем добавляли AcOH (37 мг, 0,61 ммоль, 4 экв.), затем небольшими порциями в течение 15 мин добавляли триацетоксиборогидрид натрия (130 мг, 0,61 ммоль, 4 экв.). Полученной суспензии медленно давали нагреться до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали путем медленного добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (20 мл) при перемешивании при 0°C. Двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали

рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$) и получали искомый продукт.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,88 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 3H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,70 (dd, $J=8,0, 1,0$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,34-3,40 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 483,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

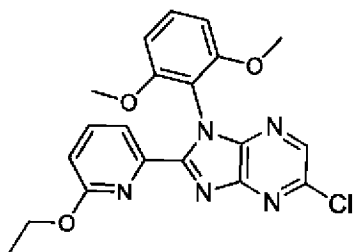
Пример 14: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-2-фенилацетамид



Смесь 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амина (пример 10, 50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и NaH (15,3 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 2-фенилацетилхлорид (21 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE}/\text{EtOAc}=3/7$) и получали искомый продукт.

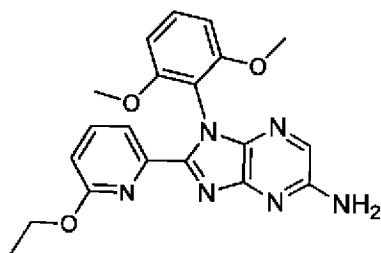
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,11 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,99 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,18-7,37 (m, 6H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 511,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 15: 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



и

Пример 16: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-амин



Стадия А: N-(3-бром-6-хлорпирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

Смесь этил-6-этоксипиколината (500 мг, 2,56 ммоль, 1 экв.) и 3-бром-6-хлорпирозин-2-амин (530 мг, 2,56 ммоль, 1 экв.) в толуоле охлаждали до 0°C и по каплям добавляли AlMe_3 , затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE/EtOAc}=10/1$) и получали искомое соединение, N-(3-бром-6-хлорпирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,94 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,68-7,82 (m, 1H), 7,07-7,27 (m, 1H), 4,52 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 357,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия В: N-(6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

Смесь N-(3-бром-6-хлорпирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (500 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.), 2,6-диметоксианилина (430 мг, 2,8 ммоль, 2 экв.), Xantphos (162 мг, 0,28 ммоль, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), 2-метилпропан-2-олата калия (297 мг, 2,8 ммоль, 2 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE/EtOAc}=10/1$) и получали искомое соединение, N-(6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,11 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,48 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,46-1,52 (m, 3H). LC-MS: m/z 429,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия С: 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин (пример 15)

N-(6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид (280 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.) в AcOH (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч при нагревании микроволновым излучением. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток промывали эфиром, фильтровали и сушили и получали искомый продукт.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (s, 1H), 8,13-8,20 (m, 1H), 7,69 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,65-6,77 (m, 3H), 3,62 (s, 6H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,2$ Hz,

3H). LC-MS: m/z 411,7 ($M+H$)⁺

Стадия D: трет-бутил-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)карбамат

Смесь 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (80 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), трет-бутилкарбамата (46 мг, 0,38 ммоль, 2 экв.), Xantphos (22 мг, 0,038 ммоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (17 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.), 2-метилпропан-2-олата калия (43 мг, 0,38 ммоль, 2 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) и получали искомое соединение, трет-бутил-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)карбамат.

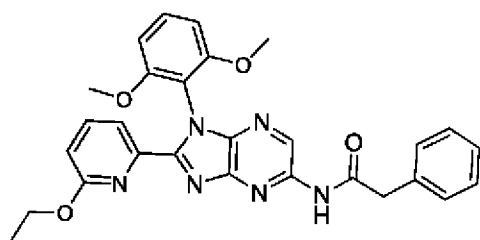
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,91 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,79-7,77 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84-6,75 (m, 3H), 3,64 (s, 6H), 3,51-3,46 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,11-1,09 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 492,7 ($M+H$)⁺

Стадия E: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-амин (пример 16)

трет-бутил-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)карбамат (30 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 моль/л, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток промывали эфиром и получали искомый продукт.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,96 (s, 1H), 7,80 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 2H), 6,85-6,97 (m, 3H), 3,80 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 1,19 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 393,3 ($M+H$)⁺

Пример 17: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-2-фенилацетамид

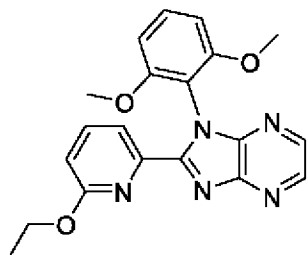


Смесь 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 15, 60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), 2-фенилацетамид (19,7 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), Xantphos (17 мг, 0,03 ммоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (13 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (95 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) и получали искомое соединение.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9,34 (s, 1H), 8,12 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,66 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H), 6,63-6,73 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,55-3,66 (m, 6H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz,

2H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 511,3 (M+H)⁺

Пример 18: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



Стадия А: этил-6-этоксипиколинат

К раствору 6-гидроксипиколиновой кислоты (12 г, 86,33 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли Ag₂CO₃ (48 г, 174 ммоль), затем по каплям добавляли EtI (27,6 мл, 345,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали этил-6-этоксипиколинат в виде серого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: m/z 196,3 (M+H)⁺

Стадия В: (6-этоксипиридин-2-ил)метанол

К раствору этил-6-этоксипиколината (5,8 г, 29,7 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (15 мл, 1M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и реакцию останавливали с помощью H₂O/EA. Собранные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали (6-этоксипиридин-2-ил)метанол.

LC-MS: m/z 154,3 (M+H)⁺

Стадия С: 6-этоксипиколиновый альдегид

К раствору (6-этоксипиридин-2-ил)метанола (3 г, 19,61 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли MnO₂ (12 г, 137,25 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 6-этоксипиколиновый альдегид.

LC-MS: m/z 152,3 (M+H)⁺

Стадия D: 3-хлор-N-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2-амин

К раствору 2,3-дихлорпиразина (0,918 г, 6 ммоль) в THF (15 мл) медленно добавляли KHMDS (1 н. в THF, 6 мл, 6 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем по каплям добавляли раствор 3-5 (0,74 г, 5 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C. Темно-зеленую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, выливали в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA=97:3~66:34) и получали 3-хлор-N-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2-амин.

Стадия Е: N-(2,6-диметоксифенил)тетразоло[1,5-a]пиразин-8-амин

Смесь 3-хлор-N-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2-амина (0,14 г, 0,53 ммоль) и NaN₃

(86 мг, 1,32 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали при 130°C в течение 18 ч. Раствор выливали в 10 мл воды со льдом и экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой сушили и выпаривали и получали темно-красное масло, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

LC-MS: m/z 273,1 ($M+H$)⁺

Стадия F: N-(2,6-диметоксифенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амин

К раствору неочищенного N-(2,6-диметоксифенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амин (143,7 мг, 0,53 ммоль) в концентрированном водном растворе HCl (3 мл) добавляли SnCl₂·H₂O (1,19 г, 5,3 ммоль) и смесь перемешивали при 115°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли K₂CO₃ для установления pH=8-9 и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью ЕА и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA=97:3~66:34) и получали N-(2,6-диметоксифенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амин.

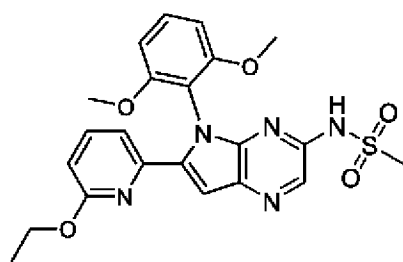
LC-MS: m/z 247,1 ($M+H$)⁺

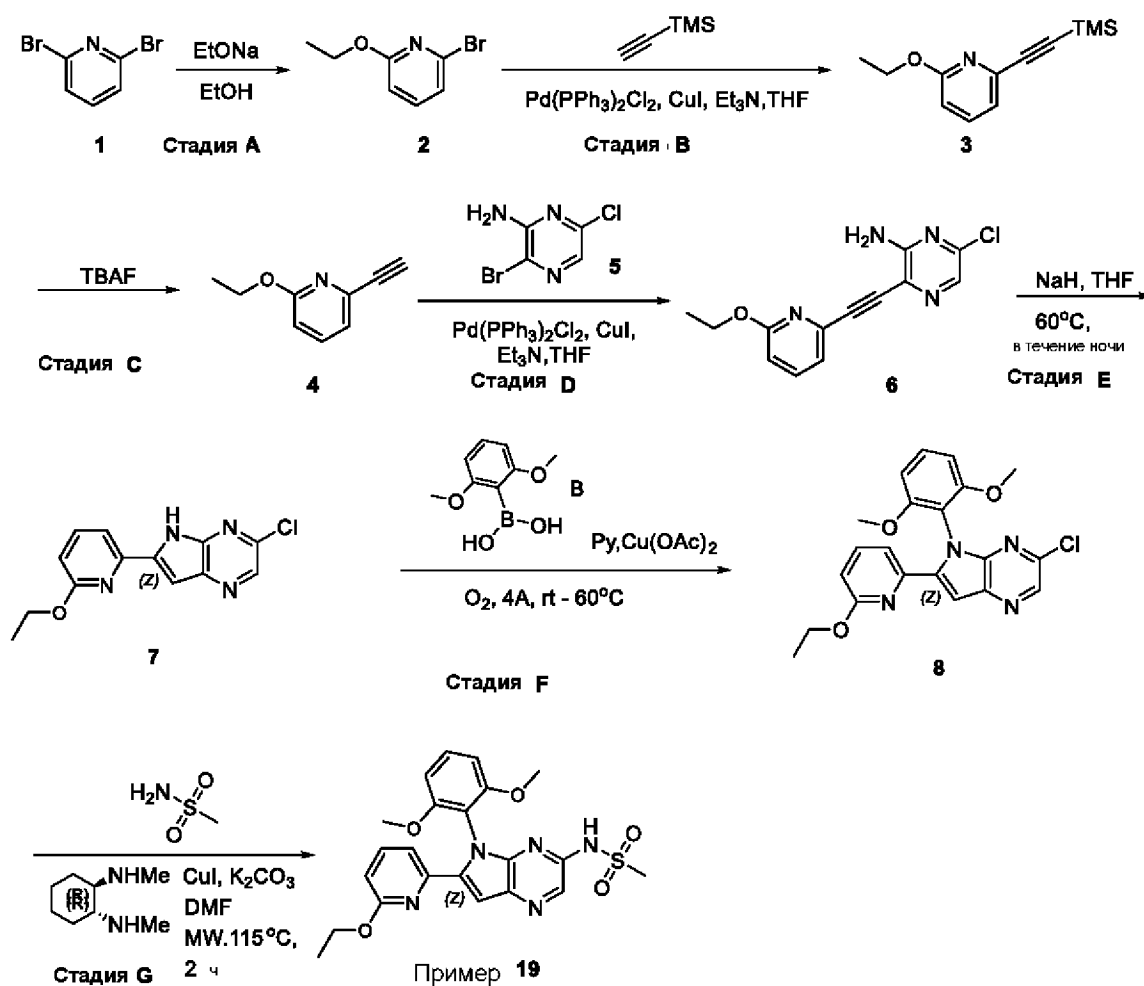
Стадия G: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин

Смесь N-(2,6-диметоксифенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амин (70 мг, 0,285 ммоль) и 6-этоксипиридинового альдегида (43 мг, 0,285 ммоль) в AcOH (1 мл) и перемешивали при 110°C в течение 10 мин при нагревании микроволновым излучением. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин.

LC-MS: m/z 378,2 ($M+H$)⁺

Пример 19: N-(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пирозин-3-ил)метансульфонамид





Стадия А: 2-бром-6-этоксипиридин

К раствору 2,6-дибромпиридина (20 г, 84 ммоль, 1 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли этанолат натрия (22,9 г, 336 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100% PE) и получали искомое соединение.

LC-MS: m/z 202,0, 204,0 (M+H)⁺

Стадия В: 2-этокси-6-((триметилсилил)этинил)пиридин

Суспензию 2-бром-6-этоксипиридина (13,0 г, 64 ммоль, 1 экв.), этинилтриметилсилана (10,11 г, 103 ммоль, 1,6 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,13 г, 1,6 ммоль, 0,025 экв.) и CuI (610 мг, 3,2 ммоль, 0,05 экв.) в Et₃N (230 мл) перемешивали при 85°C в течение 2,5 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (100% PE) и получали искомое соединение, 6-хлор-3-((6-этоксипиридин-2-ил)этинил)пиразин-2-амин.

LC-MS: m/z 220,3 (M+H)⁺

Стадия С: 2-этокси-6-этинилпиридин

К раствору 2-этокси-6-((триметилсилил)этинил)пиридина (11 г, 50,2 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли TBAF (50 мл, 50,2 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=100/1) и получали искомое соединение, 2-этокси-6-этинилпиридин.

LC-MS: m/z 148,1 ($M+H$)⁺

Стадия D: 6-хлор-3-((6-этоксипиридин-2-ил)этинил)пиразин-2-амин

Суспензию 2-этокси-6-этинилпиридина (2,0 г, 13,6 ммоль, 1 экв.), 3-бром-6-хлорпиразин-2-амин (2,8 г, 13,6 ммоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (238 мг, 0,34 ммоль, 0,03 экв.) и CuI (129 мг, 0,68 ммоль, 0,06 экв.) в Et₃N (80 мл) перемешивали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (120 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=6/1) и получали искомое соединение, 6-хлор-3-((6-этоксипиридин-2-ил)этинил)пиразин-2-амин.

LC-MS: m/z 275,1 ($M+H$)⁺

Стадия E: 3-хлор-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин

К раствору 6-хлор-3-((6-этоксипиридин-2-ил)этинил)пиразин-2-амин (2,3 г, 8,4 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) добавляли NaNH (0,5 г, 12,6 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали при 60°C в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью 0,5 мл H₂O, затем концентрировали в вакууме досуха и получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=5/1) и получали искомое соединение, 3-хлор-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин.

LC-MS: m/z 275,1 ($M+H$)⁺

Стадия F: 3-хлор-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин

Суспензию 3-хлор-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (1 г, 3,65 ммоль, 1,0 экв.), (2,6-диметоксифенил)бороновой кислоты (1,3 г, 7,3 ммоль, 2 экв.), Cu(OAc)₂ (1,3 г, 7,3 ммоль, 2 экв.), сухого пиридина (865 мг, 11 ммоль, 3 экв.) и 4 Å молекулярного сита в сухом DCE (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 ч в атмосфере O₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=5/1) и получали искомое соединение, 3-хлор-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин.

LC-MS: m/z 411,1 ($M+H$)⁺

Стадия G: N-(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)метансульфонамид

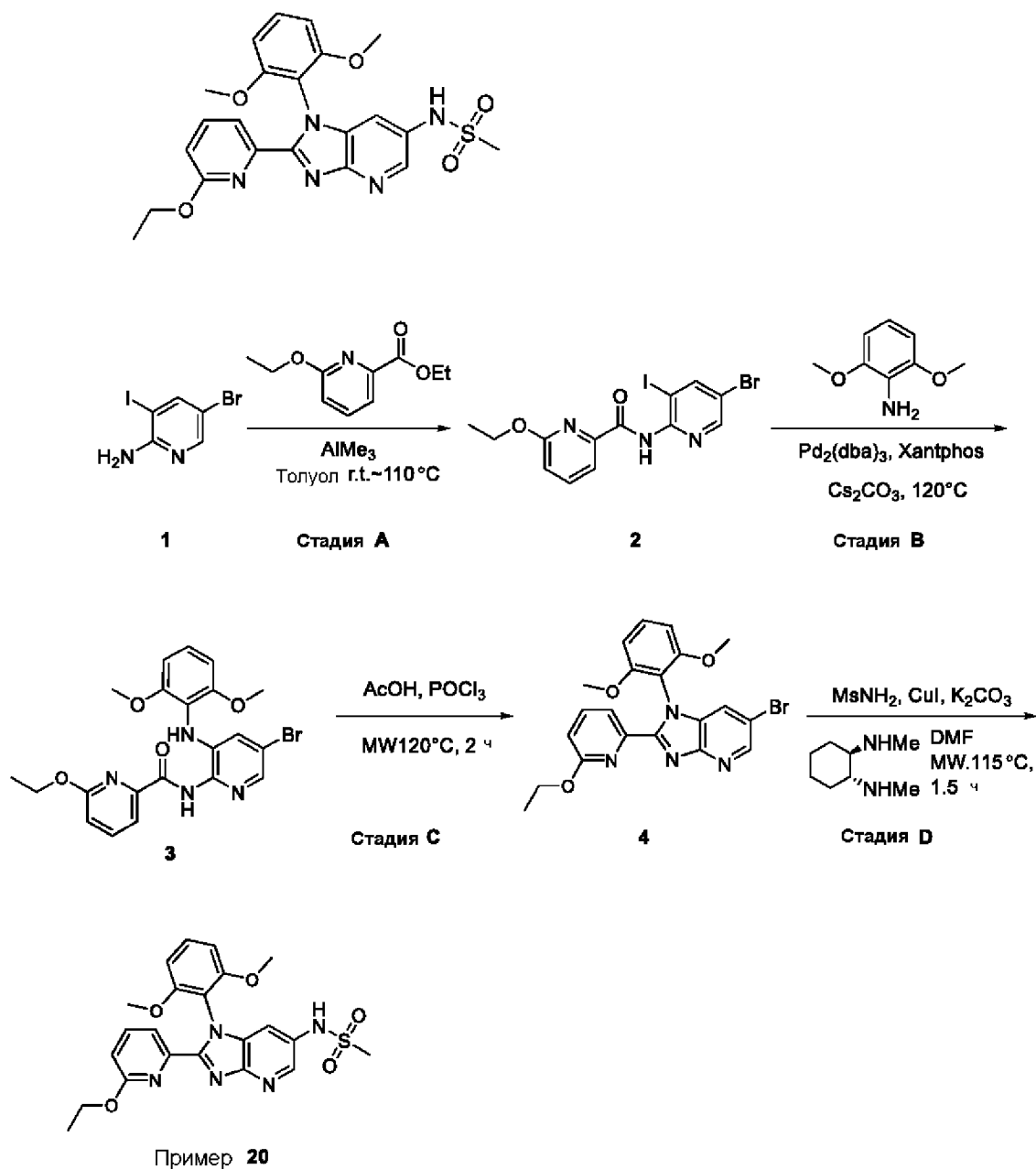
Суспензию 3-хлор-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (30 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (28 мг, 0,28 ммоль, 4 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (22 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.),

CuI (29 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (30 мг, 0,22 ммоль, 3 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Экстракты промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, N-(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)метансульфонамид.

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,17 (s, 1H), 7,69 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,78 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

LC-MS: m/z 470,0 ($M+H$) $^+$

Пример 20: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метансульфонамид



Стадия А: N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

К раствору 5-бром-3-йодпиридин-2-амина (2 г, 6,7 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (50 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли $\text{Al}(\text{Me})_3$ (1,6 моль/л в толуоле, 7,6 мл, 12,2 ммоль, 2 экв.). После перемешивания смеси при 50°C в течение 30 мин добавляли этил-6-этоксипиколинат (1,19 г, 6,1 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии при элюировании с помощью PE/EtOAc (20/1~5/1) и получали искомое соединение, N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-6-этоксипиколинамид.

LC-MS: m/z 447,9, 449,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия В: N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

Суспензию N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (200 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), 2,6-диметоксанилина (68 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (208 мг, 0,36 ммоль, 0,8 экв.) и Cs_2CO_3 (292 мг, 0,87 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (30 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc =5/1) и получали искомое соединение, N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридин-2-ил)-6-этоксипиколинамид.

LC-MS: m/z 473,0, 475,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия С: 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин

К раствору N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (100 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли 1 каплю POCl_3 . Смесь перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc =1/1) и получали искомое соединение, 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин.

LC-MS: m/z 455,0, 457,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия D: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)метансульфонамид

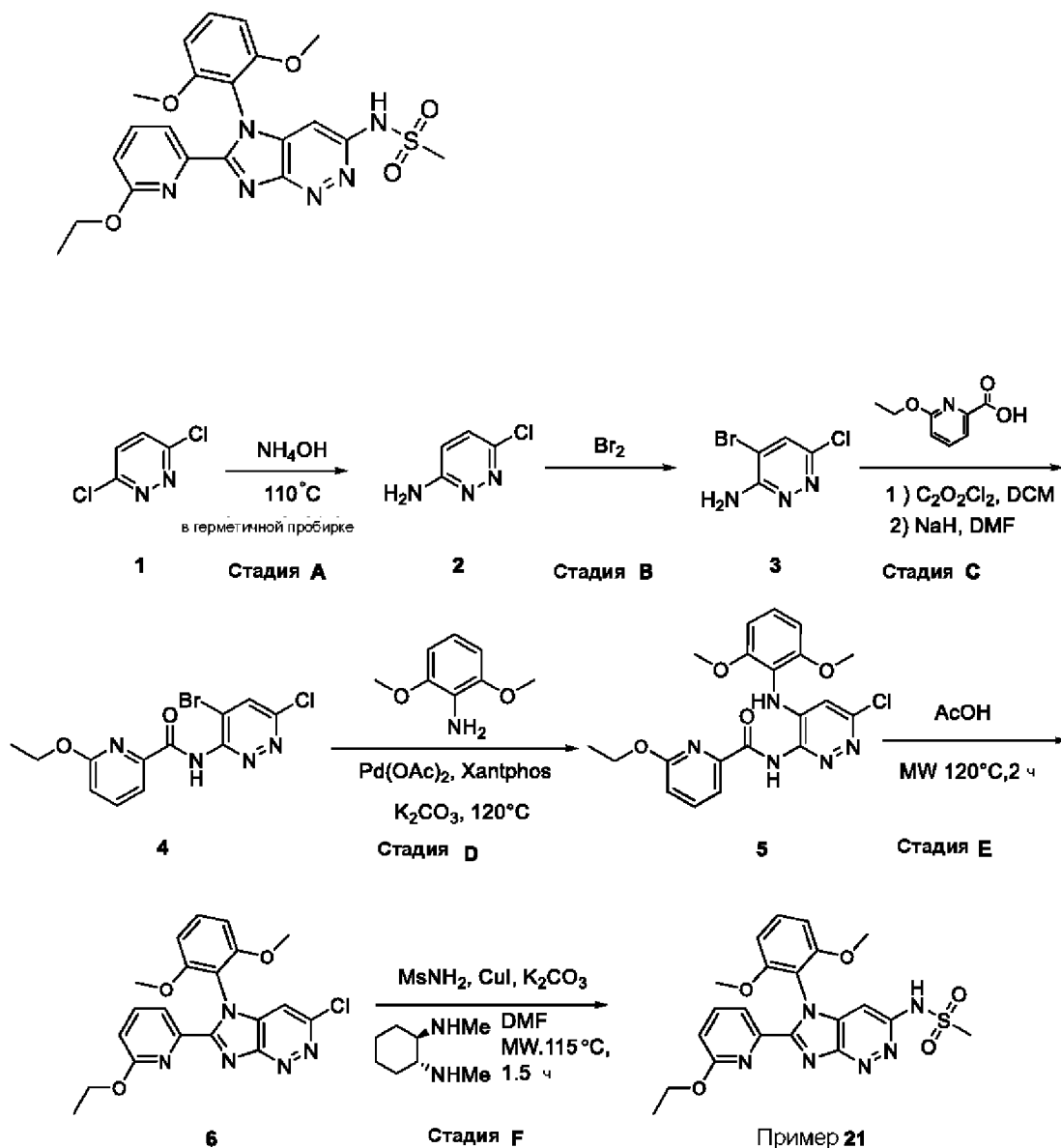
Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиазина (40 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.), метансульфонамида (17 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.), CuI (34 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (25 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (37 мг, 0,27 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50

мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/2$) и получали искомое соединение, N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метансульфонамид.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,88 (br. s., 1H), 8,38 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=7,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J=8,1$, 0,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

LC-MS: m/z 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 21: N-(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-имидазо[4,5-c]пиридазин-3-ил)метансульфонамид



Стадия А: 6-хлорпиридазин-3-амин

Суспензию 3,6-дихлорпиридазина (10 г, 67 ммоль, 1 экв.) в 25% водном растворе аммиака (50 мл) нагревали при 120°C в течение примерно 12 ч в реакторе высокого

давлениз, футерованном с помощью PTFE. При охлаждении до комнатной температуры полученные кристаллические твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили и получали искомое соединение, 6-хлорпиридазин-3-амин.

LC-MS: m/z 130,0 ($M+H$)⁺

Стадия В: 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин

К раствору 6-хлорпиридазин-3-амин (6,2 г, 48 ммоль, 1 экв.) в метаноле (200 мл) добавляли NaHCO₃ (8,1 г, 96 ммоль, 2 экв.). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 мин по каплям добавляли бром (11,5 г, 72 ммоль, 1,5 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 ч и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью 40% EtOAc в гексане) и получали искомое соединение, 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин.

LC-MS: m/z 207,9, 209,9 ($M+H$)⁺

Стадия С: N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид

К раствору 6-этоксипиколиновой кислоты (2,3 г, 13,9 ммоль, 1,2 экв.) и оксалилхлорида (2,2 г, 17,4 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (50 мл) добавляли DMF (0,1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали в вакууме и получали 6-этоксипиколиноилхлорид, который использовали без обработки. К раствору 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (2,4 г, 11,6 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли NaNH (1,4 г, 34,8 ммоль, 3 экв.) при КТ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор 6-этоксипиколиноилхлорид в DMF (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали раствором хлорида аммония (водный раствор, 100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из DCM и получали искомое соединение, N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид.

LC-MS: m/z 356,9, 358,9 ($M+H$)⁺

Стадия D: N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид

Суспензию N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (500 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.), 2,6-диметоксанилина (214 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (63 мг, 0,28 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (324 мг, 0,56 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (386 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM/MeOH=100/1) и получали искомый продукт N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид.

LC-MS: m/z 430,1 ($M+H$)⁺

Стадия Е: хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-

с]пиридазин

Раствор N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (110 мг, 0,25 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. После охлаждения раствора реакционной смеси до комнатной температуры светло-желтый осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc/PE=1/2 (2×0,5 мл) и получали искомое соединение, хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,40 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,04 (t, J=7,2 Hz, 3H).

LC-MS: m/z 412,1 (M+H)⁺

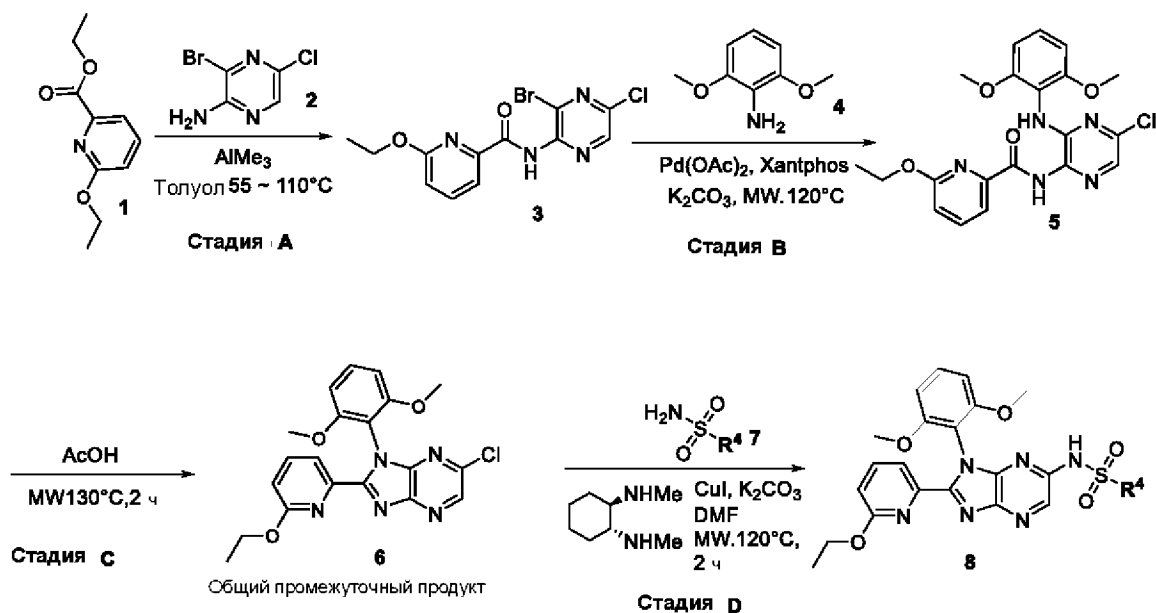
Стадия E: N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид

Суспензию хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина (48 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), метансульфонамида (22 мг, 0,23 ммоль, 2 экв.), CuI (44 мг, 0,23 ммоль, 2 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (33 мг, 0,23 ммоль, 2 экв.) и K₂CO₃ (48 мг, 0,23 ммоль, 3 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Раствор реакционной смеси разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (при элюировании с помощью DCM/MeOH =100/1) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 55% выход).

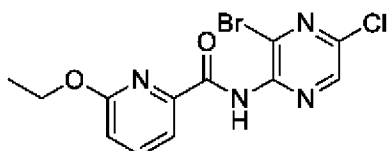
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,01 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H).

LC-MS: m/z 471,1 (M+H)⁺

Методика C:



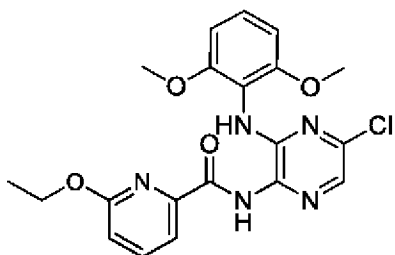
Стадия А: N-(3-бром-5-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



К смеси 3-бром-5-хлорпиазин-2-амина (14,1 г, 67,6 ммоль, 1,0 экв.) и толуола (60 мл) добавляли AlMe_3 (2 моль/л, 51 мл, 102 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 30 мин. Добавляли этил-6-этоксипиколинат (14,5 г, 74,4 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (102 мл, 102 ммоль, 1,5 экв.) и экстрагировали с помощью DCM (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток повторно диспергировали в DCM и получали искомое соединение, N-(3-бром-5-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде светло-желтого твердого вещества (12 г, 50% выход).

LC-MS: m/z 356,9, 358,9 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Стадия В: N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

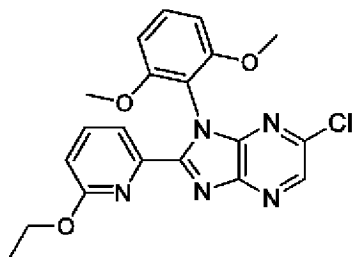


Суспензию N-(3-бром-5-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (1 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксанилина (475 мг, 3,4 ммоль, 1,1 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (126 мг, 0,56 ммоль,

0,2 экв.), Xantphos (650 мг, 1,12 ммоль, 0,4 экв.) и K_2CO_3 (772 мг, 5,6 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% DCM) и получали искомый продукт N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (6,3 г, 52% выход).

LC-MS: m/z 430,1 ($M+H$)⁺

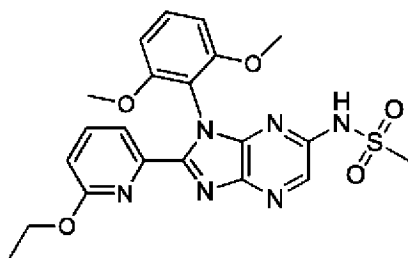
Стадия С: 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



Раствор N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (2,0 г, 4,66 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc/PE=1/2 и получали искомое соединение, 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде светло-желтого твердого вещества (1,6 г, 83% выход).

LC-MS: m/z 412,1 ($M+H$)⁺

Стадия D: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид (пример 2)

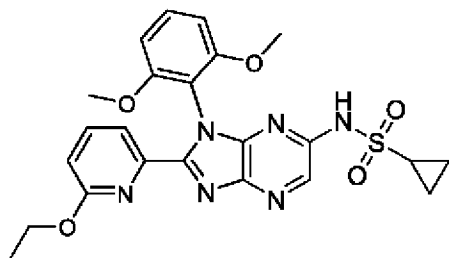


Суспензию 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (1 г, 2,43 ммоль), метансульфонамида (462 мг, 4,87 ммоль, 3,0 экв.), CuI (924 мг, 4,87 ммоль, 3,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (691 мг, 4,87 ммоль, 3,0 экв.) и K_2CO_3 (1006 мг, 7,29 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выливали в водный раствор K_2CO_3 (2 моль/л, 50 мл), перемешивали в течение 15 мин. Затем водную фазу отделяли и промывали с помощью EtOAc (2×30 мл). Значение pH водной фазы устанавливали равным 4 муравьиной кислотой и экстрагировали с помощью

DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии при элюировании с помощью DCM/MeOH=20/1~10/1 и получали искомое соединение, N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид (пример 2) в виде желтого твердого вещества (800 мг, 70% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (dd, J=7,6 Hz, J=0,8 Hz, 1H), 7,86 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 471,0 (M+H)⁺

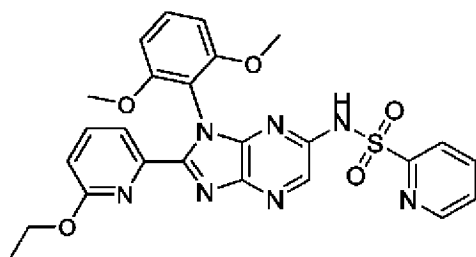
Пример 22: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)циклопропансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием циклопропансульфонамида (22 мг, 37% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,78 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 6H), 3,37 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,52-2,54 (m, 1H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,79-0,83 (m, 2H), 0,64-0,69 (m, 2H). LCMS: m/z 497,1 (M+H)⁺

Пример 23: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид

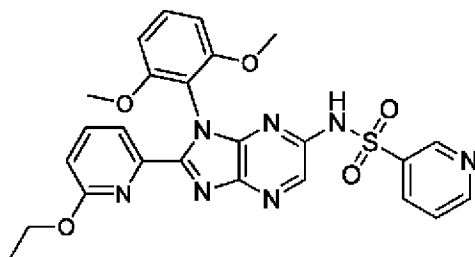


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиридин-2-сульфонамида (30 мг, 23% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,77 (s, 1H), 8,55 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 6H), 3,37 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 534 (M+H)⁺

Пример 24: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-

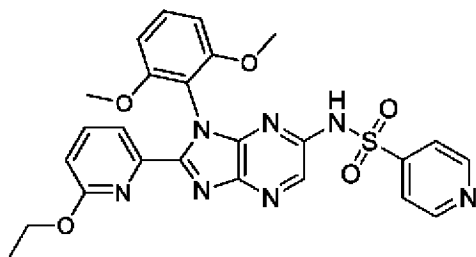
b]пиразин-6-ил)пиридин-3-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиридин-3-сульфонамида (58 мг, 54% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,81 (s, 1H), 8,79-8,90 (m, 1H), 8,65-8,78 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,84 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=8,0, 4,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 3,55 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 534,0 ($M+H$) $^+$

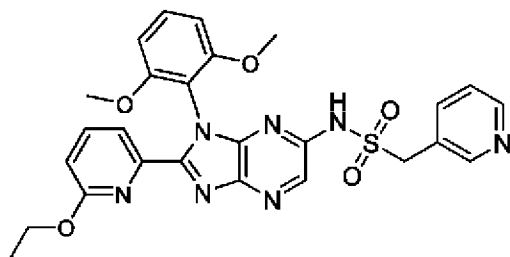
Пример 25: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиридин-4-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиридин-4-сульфонамида (45 мг, 57% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,40 (s, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H), 7,75 ((t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,38 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 534,0 ($M+H$) $^+$

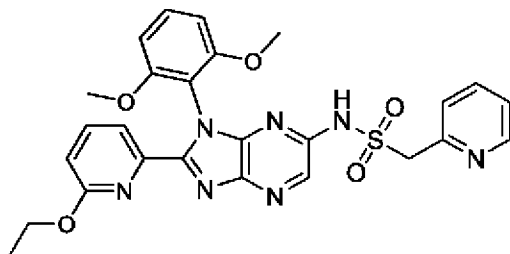
Пример 26: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиридин-3-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиридин-3-илметансульфонамида (24 мг, 25% выход).

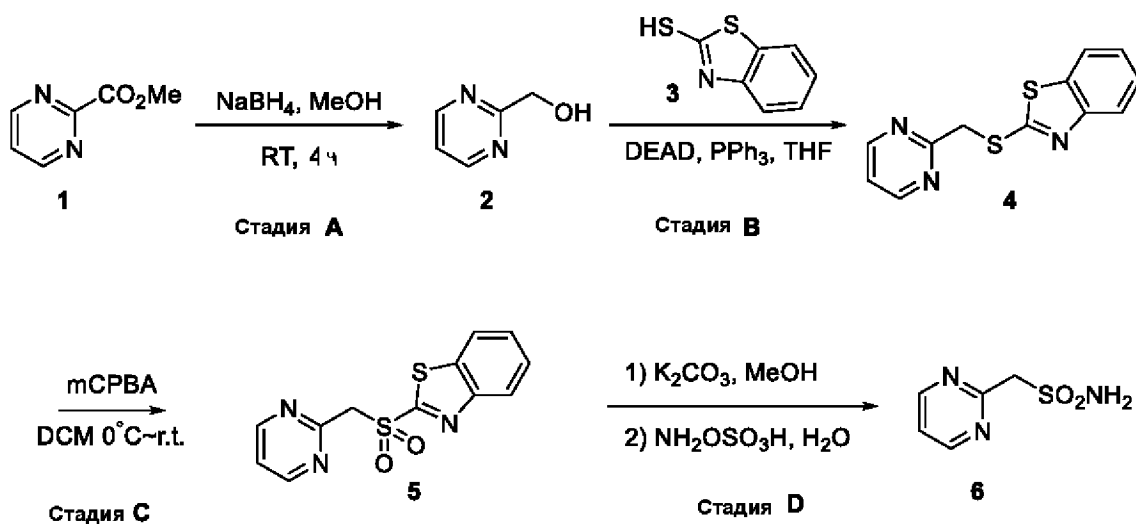
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (s, 1H), 8,32-8,54 (m, 8,8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (dd, $J=7,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,2$, 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,5 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 6,84 (dd, $J=4,0$, 8,0Hz, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 3,40 (q, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 548,0 ($M+H$) $^+$

Пример 27: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиридин-2-ил)метансульфонамид

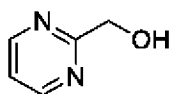


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиридин-2-илметансульфонамида (30 мг, 37% выход).

^1H NMR (400M, DMSO- d_6) δ : 11,12 (br, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (dd, $J=7,6$ Hz, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J=7,6$ Hz, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=8,0$ Hz, $J=0,8$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,56 (s, 6H), 3,40 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 548,6 ($M+H$) $^+$



Стадия А: пиримидин-2-илметанол

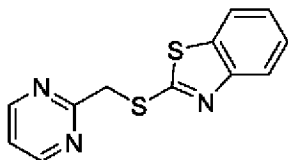


К раствору метилпиримидин-2-карбоксилата (25 г, 181 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (500 мл) добавляли NaBH_4 (8,2 г, 217 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали с помощью H_2O (10 мл), концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$) и получали искомое соединение, пиримидин-2-илметанол в виде желтого масла (16 г, 80% выход).

LC-MS: m/z 111,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

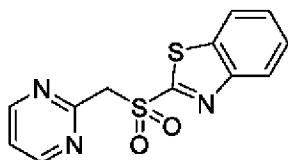
Стадия В: 2-((пиримидин-2-илметил)тио)бензо[d]тиазол



К раствору пиримидин-2-илметанола (16,6 г, 151 ммоль, 1,0 экв.), бензо[d]тиазол-2-тиола (30 г, 181 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (47,4 г, 181 ммоль, 1,2 экв.) в THF (500 мл) добавляли DEAD (36,6 г, 181 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали с помощью HCl -диоксана и белый осадок отфильтровывали. Ратем твердое вещество растворяли в 1 н. водном растворе Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, 2-((пиримидин-2-илметил)тио)бензо[d]тиазол в виде неочищенного желтого твердого вещества (27 г, 77% выход).

LC-MS: m/z 260,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

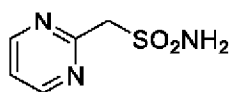
Стадия С: 2-((пиримидин-2-илметил)сульфонил)бензо[d]тиазол



К раствору 2-((пиримидин-2-илметил)тио)бензо[d]тиазола (27 г, 104 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (500 мл) добавляли *m*-CPBA (51 г, 249 ммоль, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и реакцию останавливали 1 н. водным раствором Na_2SO_3 . Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ($\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1$) и получали искомое соединение, 2-((пиримидин-2-илметил)сульфонил)бензо[d]тиазол в виде белого твердого вещества (17 г, 80% выход).

LC-MS: m/z 292,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия D: пиримидин-2-илметансульфонамид

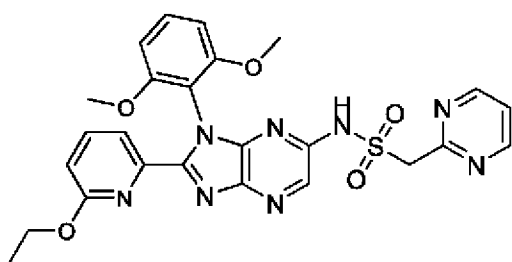


К раствору 2-((пиримидин-2-илметил)сульфонил)бензо[d]тиазола (500 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,2 г, 8,5 ммоль, 5,0 экв.). После

перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ (250 мг, 2,0 ммоль, 1,2 экв.) в H_2O (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли еще порцию $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ (250 мг, 2,0 ммоль, 1,2 экв.) в H_2O (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Смесь выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ($\text{DCM}/\text{MeOH}=50/1$) и получали искомое соединение, пиримидин-2-илметансульфонамид в виде белого твердого вещества (100 мг, 34% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,83 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,49 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,55 (s, 2H). LC-MS: m/z 174,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

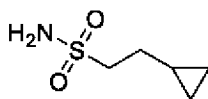
Пример 28: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиримидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиримидин-2-илметансульфонамида (27 мг, 34% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,19 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,82 (dd, $J=8,2, 0,8$ Hz, 1H), 3,55 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LCMS: m/z 548,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

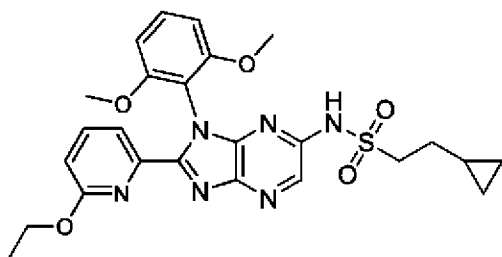
2-циклопропилэтансульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии с получением пиримидин-2-илметансульфонамида с использованием 2-циклопропилэтанола на стадии A.

LC-MS: m/z 150,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

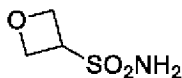
Пример 29: 2-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиримидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)этансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 1) с использованием 2-циклопропилэтансульфонамида (50 мг, 47% выход).

^1H NMR (400M, DMSO- d_6) δ : 10,98 (br, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,85 (t, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,45 (t, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 2H), 6,82 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 3,58 (s, 6H), 3,36-3,42 (m, 4H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,2\text{ Hz}$, 3H), 0,63-0,68 (m, 1H), 0,29-0,33 (m, 2H), 0,06-0,1 (m, 2H). LC-MS: m/z 525,4 ($M+H$) $^+$

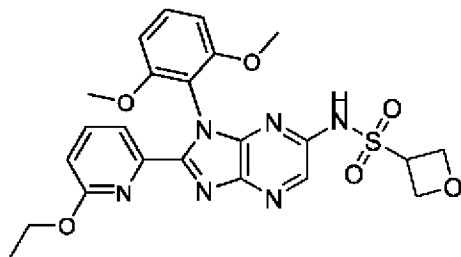
Оксетан-3-сульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии с получением пиримидин-2-илметансульфонамида с использованием оксетан-3-ола на стадии А.

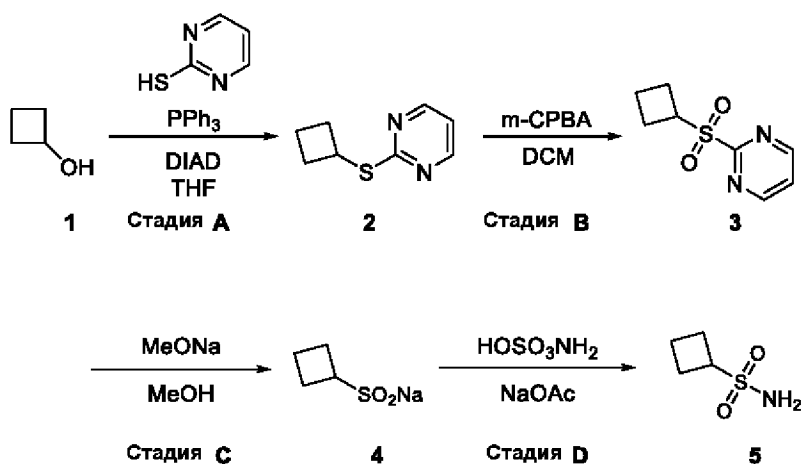
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7,17 (s, 2H), 4,79 (dd, $J=8,0, 7,2\text{ Hz}$, 2H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H).

Пример 30: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)оксетан-3-сульфонамид

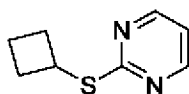


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием оксетан-3-сульфонамида (36,3 мг, 35% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,81 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,43 (t, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 2H), 6,76 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 1H), 4,49-4,67 (m, 3H), 4,34 (t, $J=6,6\text{ Hz}$, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,38 (q, $J=7,2\text{ Hz}$, 2H), 1,02 (t, $J=7,2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: m/z 513,1 ($M+H$) $^+$



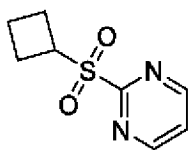
Стадия А: 2-(циклобутилтио)пиримидин



К раствору PPh_3 (4,37 г, 16,7 ммоль, 1,2 экв.) в THF (30 мл) при 0°C по каплям в атмосфере N_2 добавляли DIAD (3,37 г, 16,7 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания смеси при 0°C в течение 10 мин добавляли смесь пиримидин-2-тиола (1,867 г, 16,7 ммоль, 1,2 экв.) и цикlobутанола (1,0 г, 13,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=6/1) и получали искомый 2-(циклобутилтио)пиримидин в виде желтого масла (2,0 г, 87% выход).

LC-MS: m/z 167,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

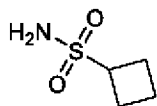
Стадия В: 2-(циклобутилсульфонил)пиримидин



К раствору m-CPBA (5,7 г, 33,1 ммоль, 3 экв.) в DCM (80 мл) добавляли 2-(циклобутилтио)пиримидин (1,83 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, 2-(циклобутилсульфонил)пиримидин в виде желтого твердого вещества (1,7 г, 78% выход).

LC-MS: m/z 199,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

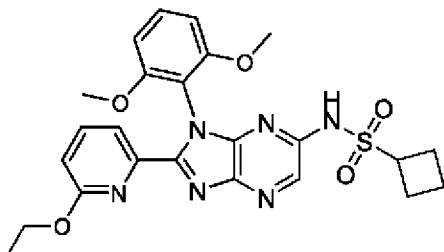
Стадия С: цикlobутансульфонамид



К раствору 2-(циклобутилсульфонил)пиримидина (1,75 г, 8,84 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли NaOMe (5,4 моль/л, 1,64 мл, 1,0 экв.). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 30 мин добавляли раствор NaOAc (906 мг, 11,05 ммоль, 1,25 экв.) и HOSO₃NH₂ (1,25 г, 11,05 ммоль, 1,25 экв.) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, циклобутансульфонамид в виде белого твердого вещества (300 мг, 25% выход).

LC-MS: m/z 136,0 (M+H)⁺

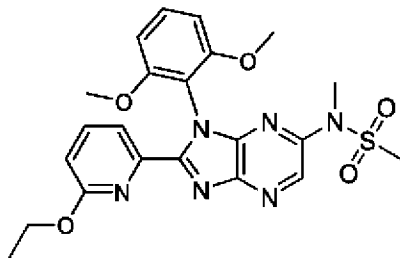
Пример 31: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)циклобутансульфонамид



Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием циклобутансульфонамида (85 мг, 64% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,09-4,22 (m, 1H), 3,59 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,28 (ddt, J=13,0, 10,6, 8,6 Hz, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 511,2 (M+H)⁺

Пример 32: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-N-метилметансульфонамид

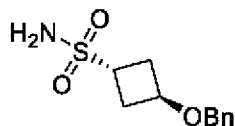


Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 1) с использованием N-метилметансульфонамида (40

мг, 75% выход).

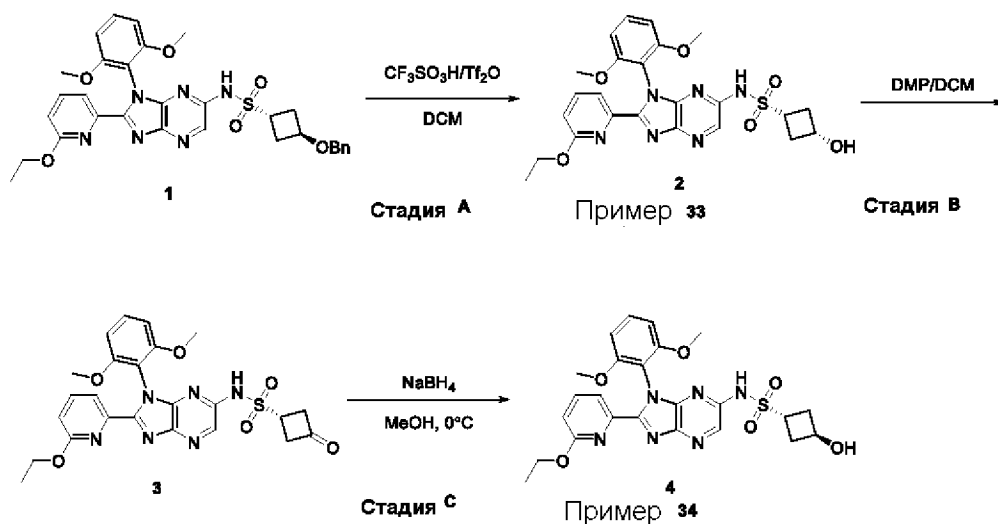
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,63 (s, 1H), 7,98 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,41 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,2 ($M+H$) $^+$

Транс-3-(бензилокси)циклобутан-1-сульфонамид

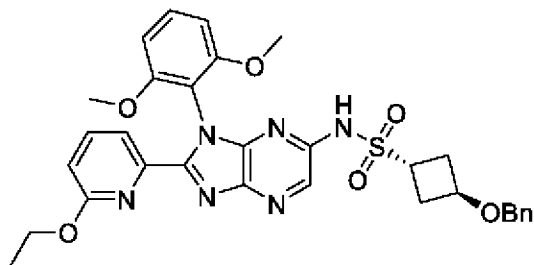


Искомое соединение получали в соответствии с получением циклобутансульфонамида с использованием цис-3-(бензилокси)циклобутанола на стадии А.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,27-7,37 (m, 5H), 6,83 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18-4,24 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H).



транс-3-(бензилокси)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)циклобутан-1-сульфонамид

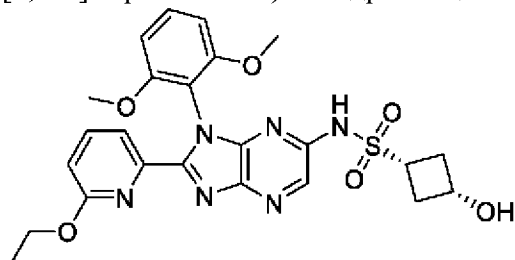


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием транс-3-(бензилокси)циклобутан-1-сульфонамида (460 мг, 48% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,85 (t,

$J=8,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,28 (m, 5H), 6,81-6,84 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,07-4,19 (m, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,36-3,41 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H), 1,02 (t, $J=8,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 617,0 ($M+H$)⁺

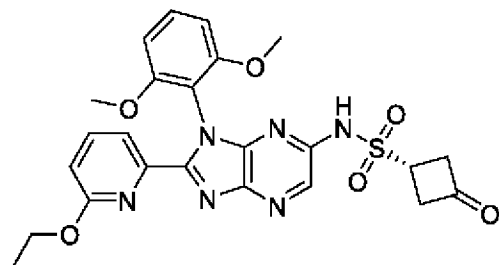
Пример 33: цис-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-гидроксициклобутан-1-сульфонамид



К смеси транс-3-(бензилокси)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)циклобутан-1-сульфонамида (200 мг, 0,324 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (16 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (1 мл) и трифторметансульфовый ангидрид (0,5 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин в атмосфере N₂. Затем значение pH смеси устанавливали равным 6 путем добавления водного раствора NaHCO₃ (3 моль/л) и к смеси добавляли DCM (60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью DCM/MeOH=20/1~10/1) и получали искомое соединение в виде коричневого твердого вещества (50 мг, 29% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,20-4,33 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,59 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 1,97-2,12 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 527,2 ($M+H$)⁺

Стадия В: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-оксоциклобутан-1-сульфонамид

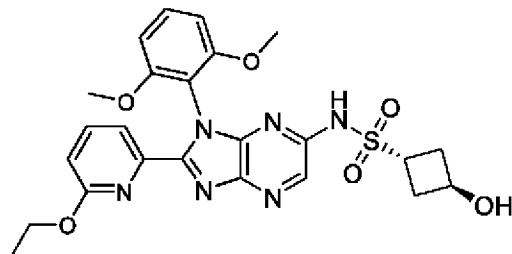


Раствор цис-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-гидроксициклобутан-1-сульфонамида (пример 33, 60 мг, 0,114 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) охлаждали до 0°C и добавляли перйодинан Десса-Мартина (193 мг, 0,456 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали с помощью Na₂SO₃ (водный раствор), рассолом, сушили над Na₂SO₄ и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-3-оксоциклобутан-1-сульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, 83% выход).

LC-MS: m/z 525,2 ($M+H$)⁺

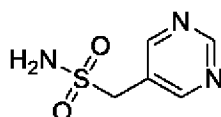
Пример 34: транс-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-3-гидроксициклобутан-1-сульфонамид



Раствор N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-3-оксоциклобутан-1-сульфонамида (50 мг, 0,095 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) охлаждали до 0°C и добавляли NaBH₄ (7,2 мг, 0,191 ммоль, 3,0 экв.). Смесь давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли H₂O (1 мл) и смесь трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (22 мг, 44% выход).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,48 (s, 1H), 8,04 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,61-6,65 (m, 3H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,55 (s, 6H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,26-2,32 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 527,2 ($M+H$)⁺

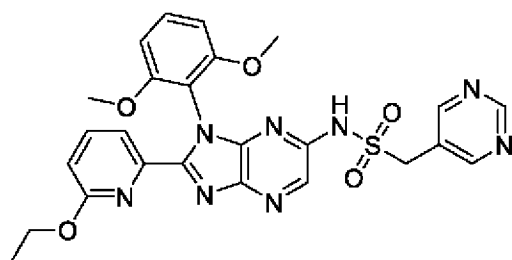
Пиримидин-5-илметансульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии с получением циклобутансульфонамида с использованием пиримидин-5-илметанола на стадии А.

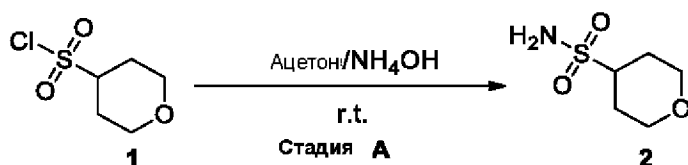
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,03 (br. s, 2H), 4,38 (s, 2H). LC-MS: m/z 174,0 ($M+H$)⁺

Пример 35: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(пиримидин-5-ил)метансульфонамид

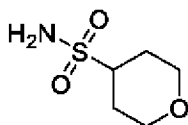


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиримидин-5-илметансульфонамида.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,20 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,41 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 549,2 ($M+H$) $^+$



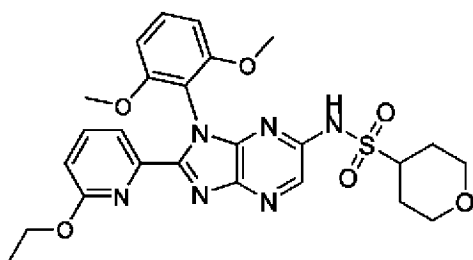
Стадия А: тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонамид



К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонилхлорида (300 мг, 1,6 ммоль, 1,6 экв.) в ацетоне (5 мл) добавляли водный раствор NH_4OH (34 мас.%, 10 мл, 140 ммоль, 88 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}/\text{EtOAc}=2/1$) и получали искомое соединение, тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонамид в виде белого твердого вещества (150 мг, 56% выход).

LC-MS: m/z 166,2 ($M+H$) $^+$

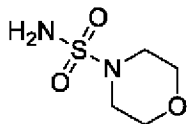
Пример 36: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиримидин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонамида (25 мг, 32% выход).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,93-11,20 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,87-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 7H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=11,2$ Hz, 2H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 541,6 ($M+H$) $^+$

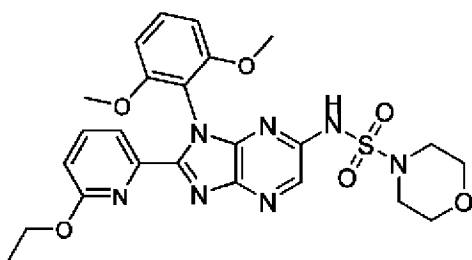
Морфолин-4-сульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии с получением тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамида с использованием морфолин-4-сульфонилхлорида.

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 6,82 (s, 2H), 3,61-3,68 (m, 4H), 2,89-2,94 (m, 4H).

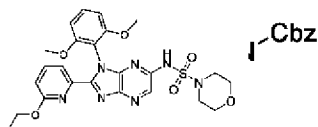
Пример 37: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)морфолин-4-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 1) с использованием морфолин-4-сульфонамида (39 мг, 65% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,03 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (dd, $J=7,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, $J=8,2$, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,82 (dd, $J=8,2$, 0,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 6H), 3,42-3,46 (m, 4H), 3,38 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,90- 2,95 (m, 4H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 543,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

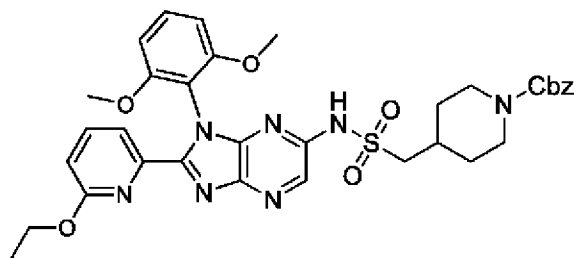
Бензил-4-(сульфамоилметил)пиперидин-1-карбоксилат



Искомое соединение получали в соответствии с получением тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамида с использованием бензил-4-((хлорсульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 56% выход).

LC-MS: m/z 313,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

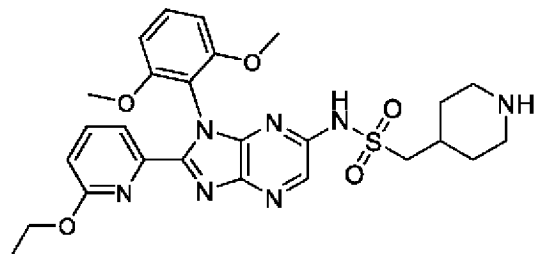
Бензил-4-((N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)сульфамоил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколиламида с использованием бензил-4-(сульфамойлметил)пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 45% выход).

LC-MS: m/z 688,2 ($M+H$)⁺

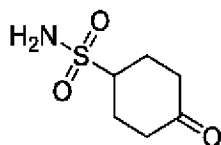
Пример 38: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипирозин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(пиперидин-4-ил)метансульфонамид



Раствор бензил-4-((N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипирозин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)сульфамойл)метил)пиперидин-1-карбоксилата (55 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) и концентрированной HCl (1 мл) в EtOH (4 мл) кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=10/1) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (40 мг, 90% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,23 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 6H), 3,36 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,11-3,14 (m, 2H), 2,95-2,96 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 554,2 ($M+H$)⁺.

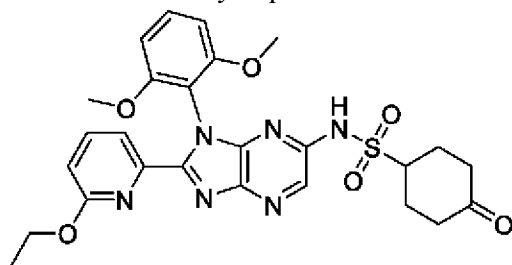
4-Оксоциклогексан-1-сульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии с получением тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамида с использованием 4-оксоциклогексан-1-сульфонилхлорида (150 мг, 56% выход).

LC-MS: m/z 178,0 ($M+H$)⁺

N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипирозин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-4-оксоциклогексан-1-сульфонамид

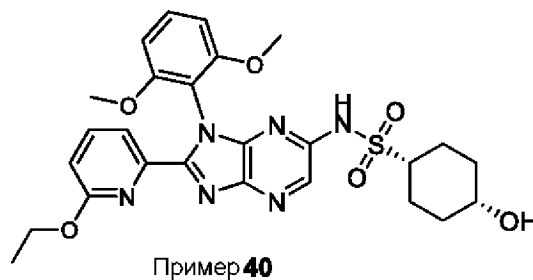
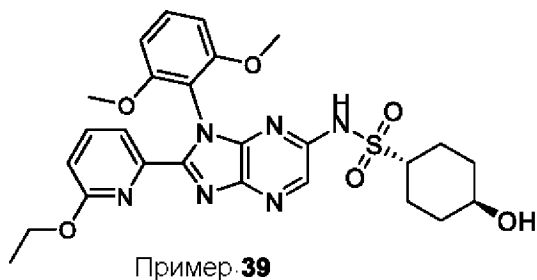


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколиламида с использованием 4-оксоциклогексан-1-сульфонамида (140 мг, 69% выход).

LC-MS: m/z 553,2 ($M+H$)⁺

Пример 39: транс-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксициклогексан-1-сульфонамид

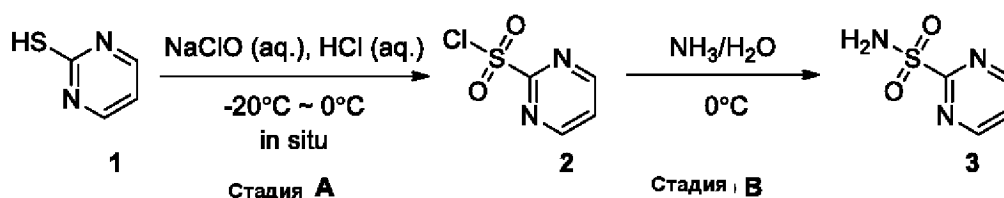
Пример 40: цис-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксициклогексан-1-сульфонамид



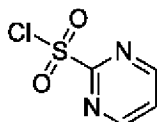
К раствору N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-оксоциклогексан-1-сульфонамида (135 мг, 0,244 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (18,6 мг, 0,49 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (25 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) и получали соединение примера 39 (50 мг, 37% выход) и соединение примера 40 (12 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества.

Пример 39: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,77-6,98 (m, 3H), 4,66 (d, J=4,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 6H), 3,40 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,30 (q, J=3,4, 2,8 Hz, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 1,88 (dd, J=24,0, 12,8 Hz, 4H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,96 (dd, J=13,2, 10,0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 555,2 ($M+H$)⁺

Пример 40: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=8,2, 0,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,76 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 3H), 1,81 (q, J=14,0, 12,6 Hz, 2H), 1,59-1,74 (m, 4H), 1,19 (d, J=12,0 Hz, 2H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 555,2 ($M+H$)⁺

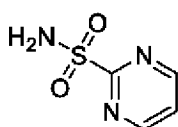


Стадия А: пиридин-2-сульфонилхлорид



Гипохлорит натрия (30,9 мл, 60,0 ммоль) при энергичном перемешивании по каплям добавляли к раствору 2-меркаптопиридина (1,1 г, 10 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) и 1 н. HCl (55,0 мл, 55,0 ммоль) при -20°C . После завершения добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 15 мин. Органический слой отделяли и использовали на следующей стадии без обработки.

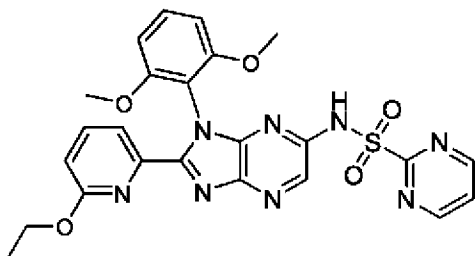
Стадия В: пиридин-2-сульфонамид



Раствор пиридин-2-сульфонилхлорида в CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли к NH_4OH (водный раствор, 34%, 60 мл) при 0°C и смеси медленно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$) и получали искомое соединение, пиридин-2-сульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (350 мг, 1,98 ммоль, 20% выход за две стадии).

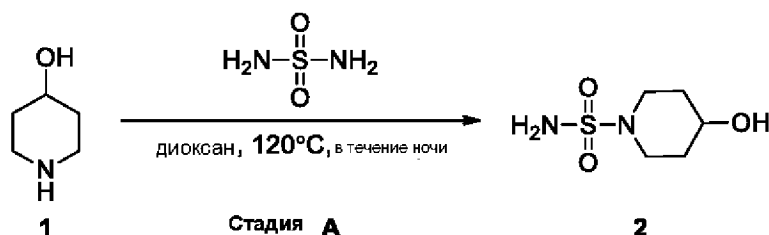
LC-MS: m/z 160,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 41: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид

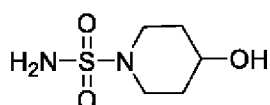


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (пример 1) с использованием пиридин-2-сульфонамида (55 мг, 70% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,91 (s, 1H), 8,82 (d, J=4,8 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,83 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J=4,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=11,4, 8,4 Hz, 3H), 3,50 (s, 6H), 3,35 (d, J=7,2 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 534,1 (M+H)⁺



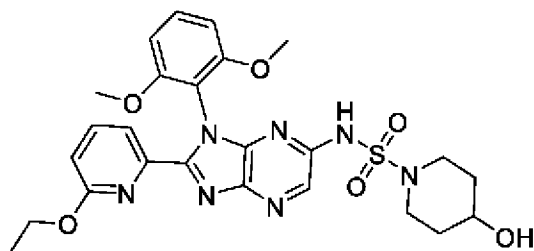
Стадия А: 4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид



Смесь пиперидин-4-ола (1,0 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) и диамида серной кислоты (960 мг, 10 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После выпаривания, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с помощью DCM/MeOH=10/1) и получали искомое соединение, 4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид в виде белого твердого вещества, (1,09 г, 61% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,67 (s, 2H), 4,70 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 2H).

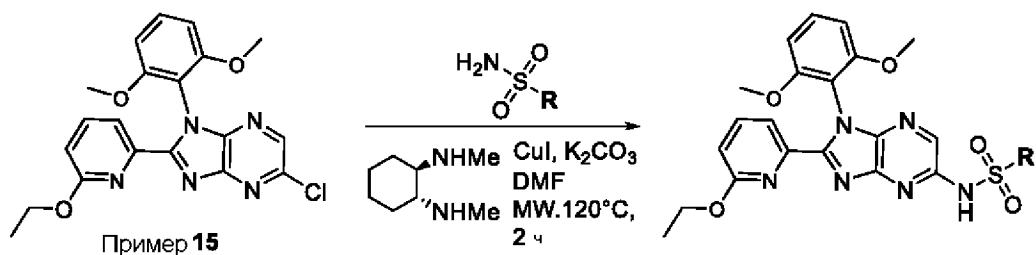
Пример 42: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид



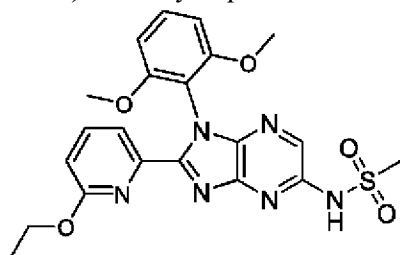
Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием 4-гидроксипиперидин-1-сульфонамида (34,5 мг, 31% выход).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,67-6,70 (m, 3H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,63 (s, 6H), 3,39-3,49 (m, 4H), 2,96-3,03 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 555,9 (M+H)⁺

Методика D:



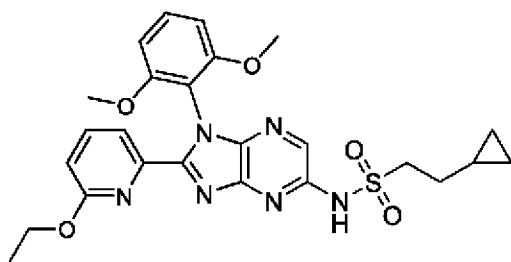
Пример 43: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (пример 15) с использованием метансульфонамида (26 мг, 23% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,11 (s, 1H), 7,98 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,82 (dd, $J=8,2$, 0,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LCMS: m/z 471,0 ($M+H$) $^+$

Пример 44: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)метансульфонамид

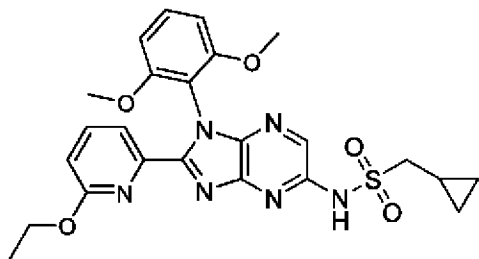


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (пример 15) с использованием 2-циклопропилэтансульфонамида (30 мг, 16% выход).

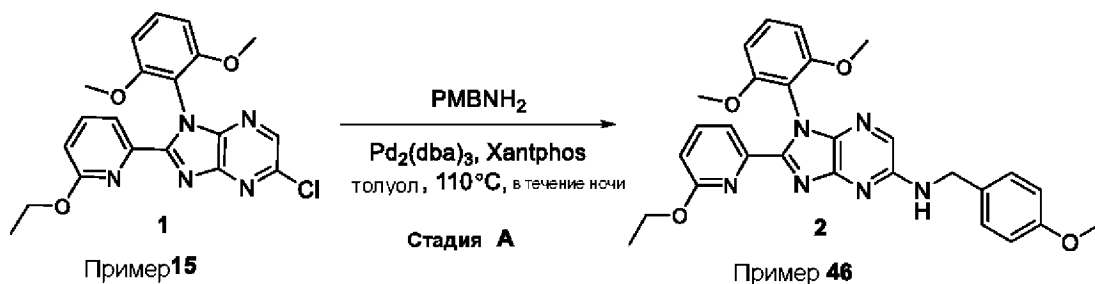
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,98-8,00 (m, 2H), 7,86 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,56 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,92-0,82 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 2H), 0,09 (q, $J=4,8$ Hz, 2H). LCMS: m/z 525,35 ($M+H$) $^+$

Пример 45: 1-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-

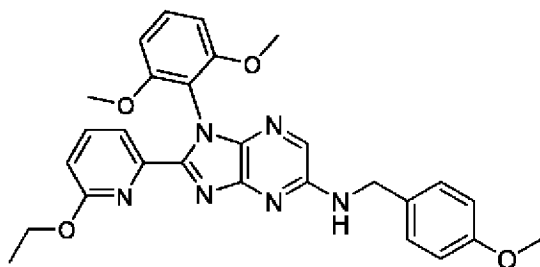
1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 15) с использованием циклопропилметансульфамида (20 мг, 32% выход). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,87 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 3H), 3,58 (s, 6H), 3,55 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,09-1,14 (m, 1H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,59-0,61 (m, 2H), 0,36-0,37 (m, 2H). LC-MS: m/z 511,0 ($M+H$) $^+$.



Пример 46: 1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-амин

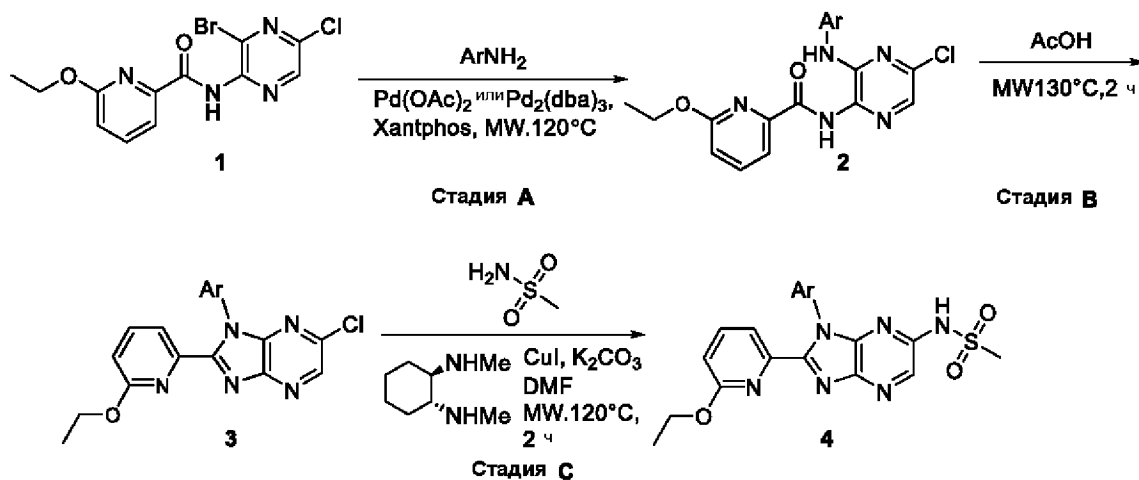


Смесь 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (пример 15, 100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.), PMBNH₂ (67 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.), Xantphos (29 мг, 0,048 ммоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (23 мг, 0,024 ммоль, 0,1 экв.), ^tBuOK (55 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=10/1~1/1) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (30 мг, 24% выход).

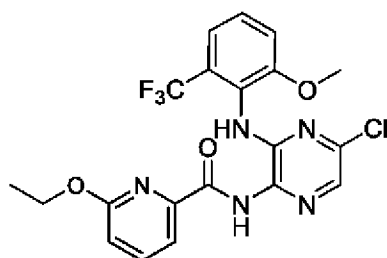
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=8,4$ Hz,

2H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J=5,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,36 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3H). LCMS: m/z 513,2 (M+H)⁺

Методика Е:



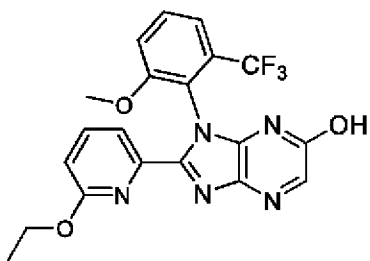
Стадия А: N-(5-хлор-3-((2-метокси-6-(трифторметил)фенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(3-бром-5-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), 2-метокси-6-(трифторметил)анилина (53,5 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (102 мг, 0,11 ммоль, 0,4 экв.), Xantphos (130 мг, 0,22 ммоль, 0,8 экв.) и K₂CO₃ (77 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (при элюировании с помощью EtOAc/PE=1/6) и получали искомое соединение, N-(5-хлор-3-((2-метокси-6-(трифторметил)фенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (2 мг, 2% выход) и побочный продукт, 2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ол (пример 47, 22 мг, 18% выход).

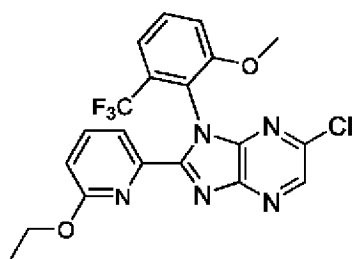
LC-MS: m/z 468,1 (M+H)⁺

Пример 47: 2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ол



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (dd, $J=8,2$, 7,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=7,6$, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, $J=8,4$, 0,8 Hz, 1H), 4,41 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 432,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

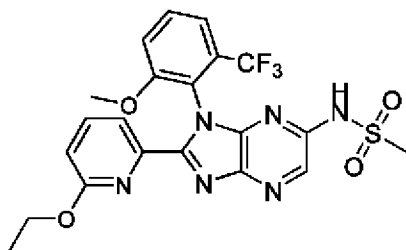
Стадия В: 6-хлор-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазин



Раствор N-(5-хлор-3-((2-метокси-6-(трифторметил)фенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (35 мг, 0,075 ммоль) в AcOH (2 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной TLC и получали искомое соединение, 6-хлор-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазин в виде желтого твердого вещества (25 мг, 74% выход).

LC-MS: m/z 450,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 48: N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазин-6-ил)метансульфонамид

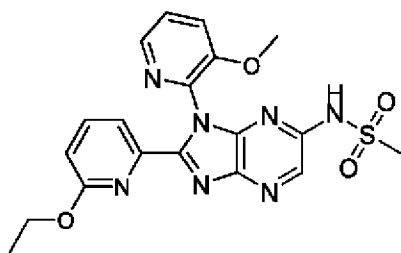


Суспензию 6-хлор-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазина (25 мг, 0,056 ммоль), метансульфонамида (11 мг, 0,112 ммоль, 2 экв.), CuI (21 мг, 0,112 ммоль, 2 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (16 мг, 0,112 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (23 мг, 0,167 ммоль, 3 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым

излучением в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выливали в водный раствор K_2CO_3 (2 моль/л, 50 мл), перемешивали в течение 15 мин. Затем водную фазу отделяли и промывали с помощью EtOAc (2×30 мл). Значение pH водной фазы устанавливали равным 3 с помощью 1 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (при элюировании с помощью DCM/MeOH=20/1~10/1) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. (10 мг, 35% выход).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=7,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=8,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,74-7,83 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,56 (dd, $J=8,0, 1,2$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J=8,4, 0,8$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,22 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,00 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 509,1 ($M+H$) $^+$

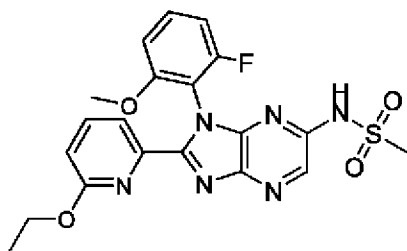
Пример 49: N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(3-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике E с использованием 3-метоксипиридин-2-амина на стадии A.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (s, 1H), 8,25 (dd, $J=4,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,08 (t, $J=8,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 442,0 ($M+H$) $^+$.

Пример 50: N-(бензилсульфонил)-4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

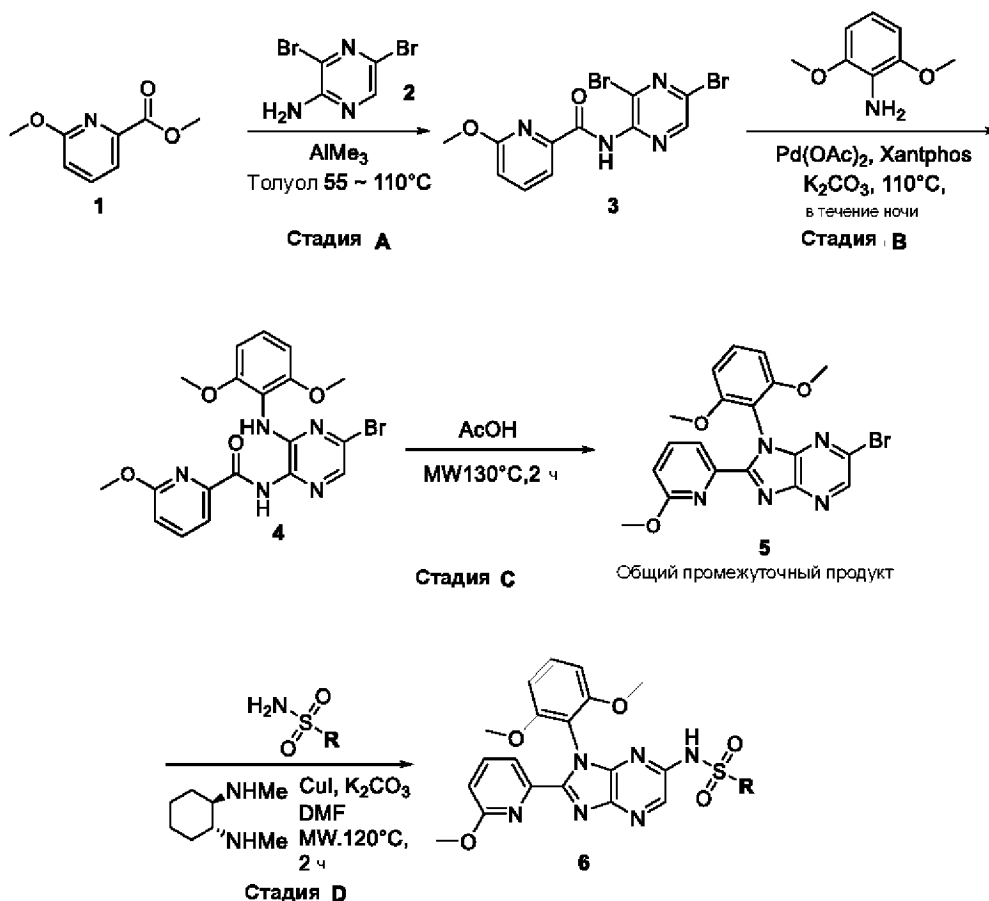


Искомое соединение получали по методике E с использованием 2-фтор-6-метоксианилина на стадии A.

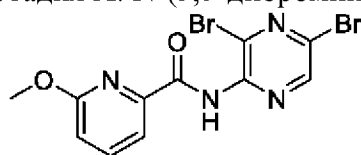
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=15,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, $J=8,4$ Hz, 1H),

3,61 (s, 3H), 3,41 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 459,1 (M+H)⁺

Методика F:



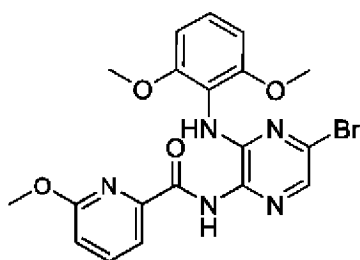
Стадия А: N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-метоксипиколинамид



К раствору 3,5-дибромпиразин-2-амина (13,6 г, 54 ммоль, 1,3 экв.) в THF по каплям добавляли AlMe_3 (1,6 моль/л, 34 мл, 54 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем одной порцией добавляли 3,5-дибромпиразин-2-амин (6,8 г, 41 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч, реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (водный раствор) и трижды экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение, N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-метоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (14 г, 88,1% выход).

LC-MS: m/z 386,8, 388,8, 390,8 (M+H)⁺

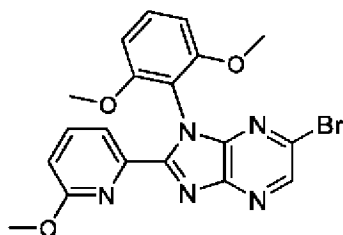
Стадия В: N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-метоксипиколинамид



Суспензию N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-метоксипиколинамида (600 мг, 1,54 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксанилина (236 мг, 1,54 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (70 мг, 0,31 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (358 мг, 0,62 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (440 мг, 3,1 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=4/1) и получали искомый продукт N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-метоксипиколинамид (70 мг, 10% выход).

LC-MS: m/z 459,9, 461,9 (M+H)⁺

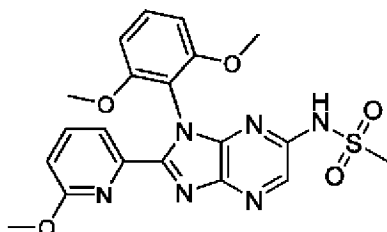
Стадия С: 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин



Раствор N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-метоксипиколинамида (700 мг, 1,53 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомый продукт 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин в виде светло-желтого твердого вещества (475 мг, 70%).

LC-MS: m/z 442,3, 444,3 (M+H)⁺

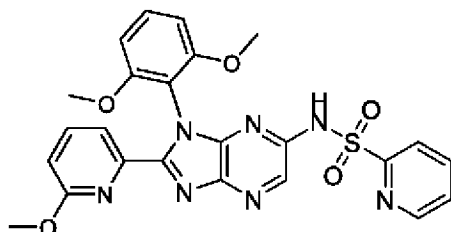
Пример 51: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике F с использованием метансульфонамида на стадии D (72 мг, 78% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,05 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Hz, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). LC-MS: m/z 457,0 ($M+H$) $^+$

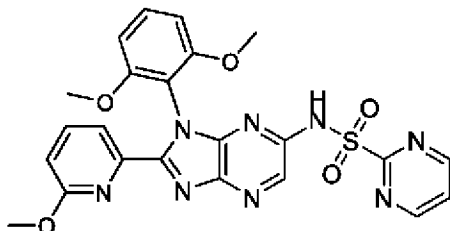
Пример 52: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике F с использованием пиридин-2-сульфонамида на стадии D (34 мг, 33% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,77 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,77 (td, $J=7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=4,0, 3,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,83 (dd, $J=8,4, 0,8$ Hz, 1H), 3,51 (s, 6H), 3,08 (s, 3H). LC-MS: m/z 520,0 ($M+H$) $^+$

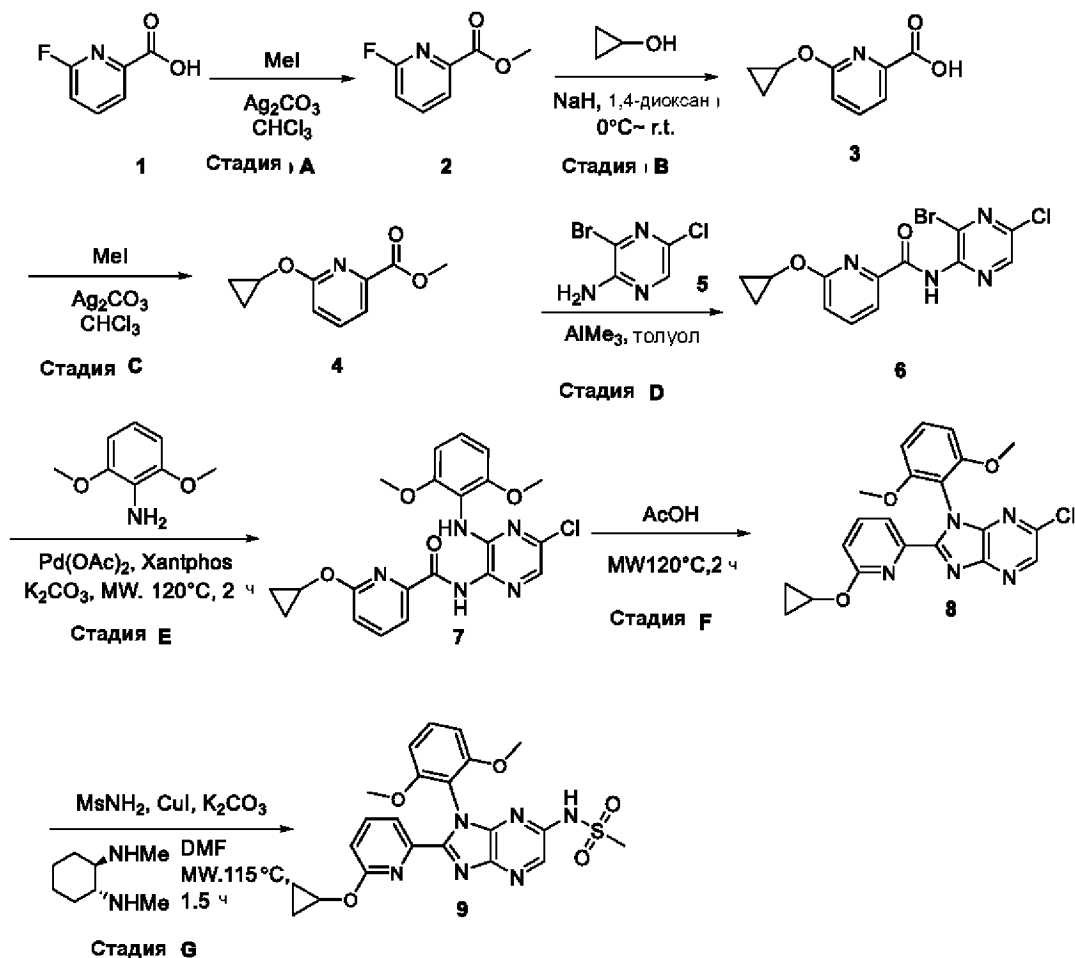
Пример 53: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиримидин-2-сульфонамид



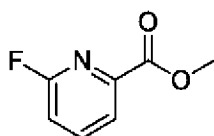
Искомое соединение получали по методике F с использованием пиридин-2-сульфонамида на стадии D (15 мг, 29% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,91 (s, 1H), 8,80 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (dd, $J=7,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=8,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,76 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,50 (s, 6H), 3,06 (s, 3H). LC-MS: m/z 521,1 ($M+H$) $^+$

Методика G:



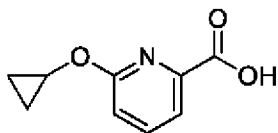
Стадия А: метил-6-фторпириколинат



Метилйодид (20 г, 142 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к суспензии 6-фторпириколиновой кислоты (10,0 г, 71 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната серебра(I) (19,5 г, 71 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl_3 (100 мл). Суспензию перемешивали при 30°C в течение 1 дня. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и осадок на фильтре промывали с помощью CHCl_3 . Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (9,0 г, 82% выход). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: m/z 156,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

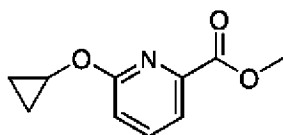
Стадия В: 6-циклопропоксипириколиновая кислота



К смеси циклопропанола (1,5 г, 25,8 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли NaH (1032 мг, 25,8 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли метил-6-фторпиколинат (2,0 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь трижды промывали с помощью EtOAc. Водную фазу подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали 6-циклопропоксипиколиновую кислоту в виде белого твердого вещества (600 мг, 13% выход).

LC-MS: m/z 180,0 (M+H)⁺

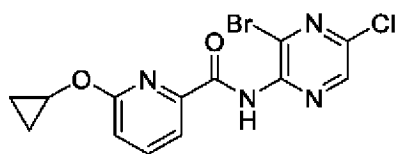
Стадия C: метил-6-циклопропоксипиколинат



Метилйодид (0,41 мл, 6,59 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к суспензии 6-циклопропоксипиколиновой кислоты (590 мг, 3,29 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната серебра(I) (1091 мг, 3,95 ммоль, 1,2 экв.) в CHCl₃ (10 мл). Суспензию перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и осадок на фильтре промывали с помощью CHCl₃. Фильтрат концентрировали и получали искомое соединение, метил-6-циклопропоксипиколинат в виде светло-желтого масла (600 мг, 94% выход). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: m/z 194,0 (M+H)⁺

Стадия D: N-(3-бром-5-хлорпипразин-2-ил)-6-циклопропоксипиколинамид

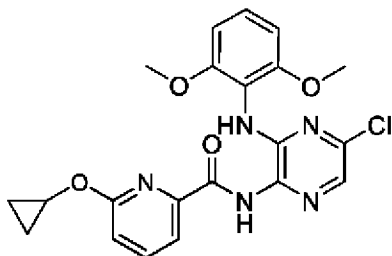


К смеси 3-бром-5-хлорпипразин-2-амин (644 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) и толуола (10 мл) добавляли AlMe₃ (1,6 моль/л в толуоле, 4 мл, 6,2 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания смеси при 50°C в течение 30 мин добавляли метил-6-циклопропоксипиколинат (600 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч и реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl. Смесь трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100% DCM) и получали искомое соединение, N-(3-бром-5-хлорпирозин-2-ил)-6-циклопропоксипиридинамид (500 мг, 44% выход).

LC-MS: m/z 369,0, 371,0 ($M+H$)⁺

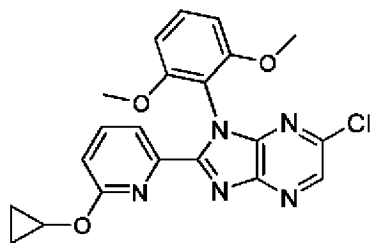
Стадия E: N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-циклопропоксипиридинамид



Суспензию N-(3-бром-5-хлорпирозин-2-ил)-6-циклопропоксипиридинамида (500 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (229 мг, 1,49 ммоль, 1,1 экв.), Pd(OAc)₂ (61 мг, 0,27 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (315 мг, 0,54 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (375 мг, 2,72 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 125°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (100% DCM) и получали искомое соединение, N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-циклопропоксипиридинамид в виде желтого твердого вещества (247 мг, 41% выход).

LC-MS: m/z 442,1 ($M+H$)⁺

Стадия F: 6-хлор-2-(6-циклопропоксипиридин-2-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин

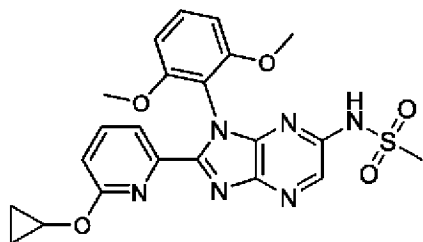


Раствор N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-циклопропоксипиридинамида (247 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок отфильтровывали и промывали смесью растворителей EA/PE=1/2 и получали искомое соединение, 6-хлор-2-(6-циклопропоксипиридин-2-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг, 72% выход).

LC-MS: m/z 424,1 ($M+H$)⁺

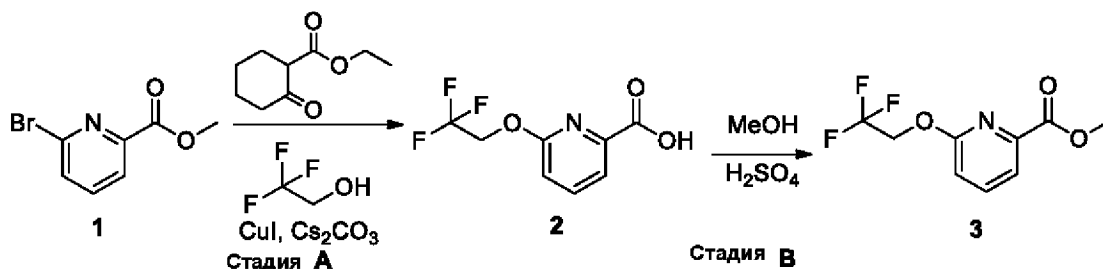
Пример 54: N-(2-(6-циклопропоксипиридин-2-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-

имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

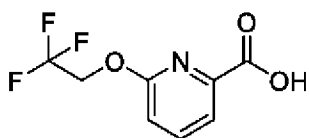


Суспензию 6-хлор-2-(6-циклопропоксипиридин-2-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (80 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (36,1 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.), CuI (72 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (54 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (78 мг, 0,57 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выливали в воду (50 мл). Значение pH смеси устанавливали равным 4 с помощью 1 н. HCl и экстрагировали с помощью EA (3×100 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с помощью DCM/MeOH=20/1) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (55 мг, 60% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,77-6,87 (m, 3H), 3,56 (s, 6H), 3,15-3,22 (m, 4H), 0,42-0,50 (m, 2H), 0,27-0,41 (m, 2H). LC-MS: m/z 483,1 (M+H)⁺



Стадия А: 6-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновая кислота

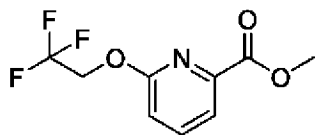


Смесь метил-6-бромпиколината (4,3 г, 20 ммоль, 1,0 экв.), этил-2-оксоциклогексан-1-карбоксилата (680 мг, 4 ммоль, 0,2 экв.), CuI (380 мг, 2 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (9,1 г, 28 ммоль, 1,4 экв.) в 2,2,2-трифторэтан-1-оле (14,0 г, 280 ммоль, 14 экв.) нагревали в атмосфере азота при 78°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (200 мл). Значение pH смеси устанавливали равным 5 с помощью 1 н.

HCl (водный раствор) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, 6-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновую кислоту в виде желтого твердого вещества (3,3 г, 74% выход).

LC-MS: m/z 222,0 (M+H)⁺

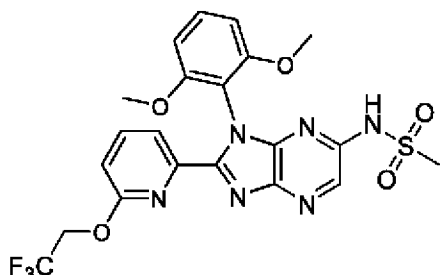
Стадия В: метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколинат



К раствору 6-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты (2,2 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли 2 капли H₂SO₄ (концентрированной). Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч, разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфит натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA=20/1) и получали искомое соединение, метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколинат в виде бесцветного масла (2,1 г, 88% выход).

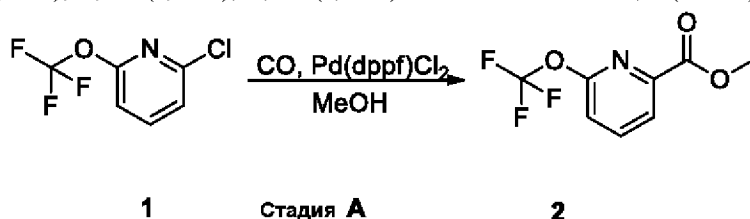
LC-MS: m/z 236,1 (M+H)⁺

Пример 55: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-(трифторэтоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиазин-6-ил)метансульфонамид

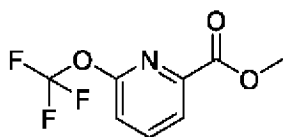


Искомое соединение получали по методике G с использованием метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколината на стадии D. (15 мг, 10% выход).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,79 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=4,4 Hz, 2H), 3,74 (q, J=8,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 525,1 (M+H)⁺



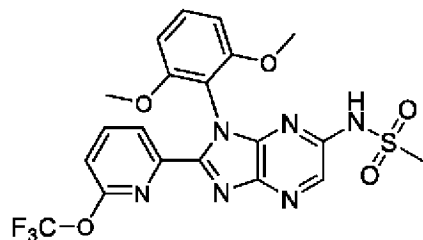
Стадия А: метил-6-(трифторметокси)пиколинат



К раствору 2-хлор-6-(трифторметокси)пиридина (5,0 г, 25,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (120 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (930 мг, 1,27 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере водорода (50 фунт-сила/дюйм²) в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1) и получали искомое соединение, метил-6-(трифторметокси)пиколинат в виде желтого масла (3,85 г, 68% выход).

LC-MS: m/z 222,0 (M+H)⁺

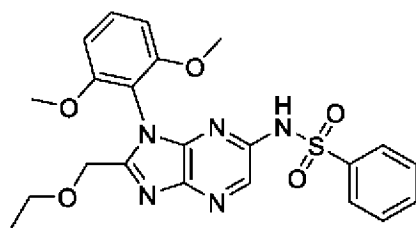
Пример 56: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике G с использованием метил-6-(трифторметокси)пиколината на стадии D (30 мг, 15% выход).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,26 (t, J=4,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=4,4 Hz, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,10 (s, 3H). LC-MS: m/z 511,1 (M+H)⁺

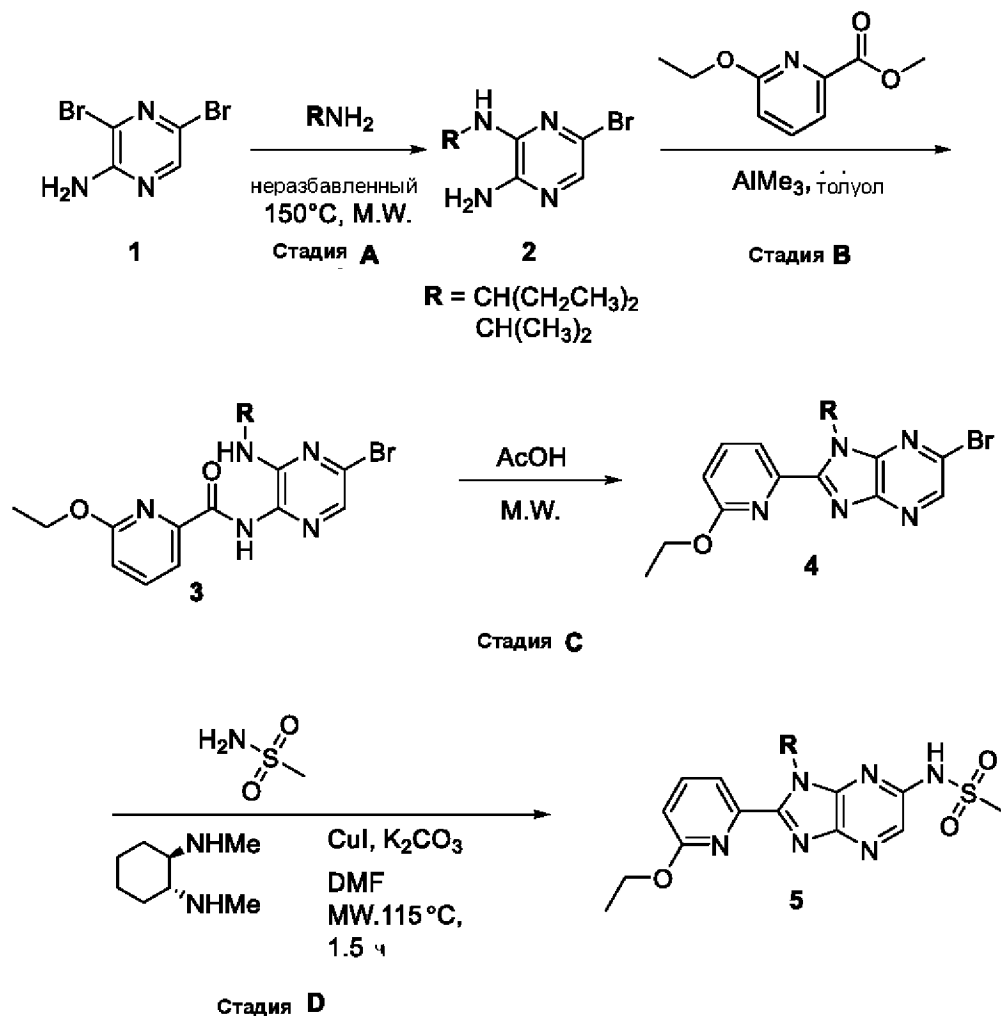
Пример 57: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)бензолсульфонамид



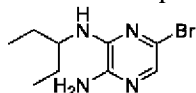
Искомое соединение получали по методике G с использованием этил-2-этохуацетат на стадии D и бензолсульфонамид на стадии G (39 мг, 29% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,52 (s, 1 H), 8,16 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,54-7,70 (m, 2H), 7,36 (t, J=7,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,2 Hz, 2H), 0,92 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 470,1 (M+H)⁺

Методика H:

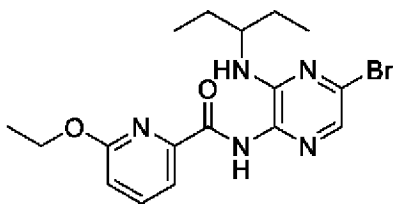


Стадия A: 6-бром-N²-(пентан-3-ил)пиразин-2,3-диамин



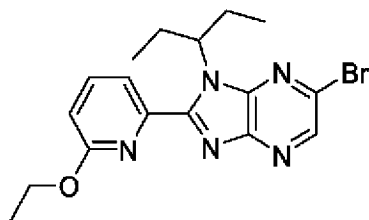
Суспензию 3,5-дибромпиразин-2-амина (1,0 г, 3,98 ммоль, 1,0 экв.) в пентан-3-амине (10 мл) перемешивали при 150°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 20/1 до 5/1) и получали искомое соединение, 6-бром-N²-(пентан-3-ил)пиразин-2,3-диамин в виде светло-желтого твердого вещества (0,9 г, 88% выход). LC-MS: m/z 259,1, 261,1 (M+H)⁺

Стадия B: N-(5-бром-3-(пентан-3-иламино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



К раствору 6-бром-N²-(пентан-3-ил)пирозин-2,3-диамина (900 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (20 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли Al(Me)₃ (1,6 моль/л в толуоле, 10 мл, 15,9 ммоль, 5 экв.). После перемешивания смеси при 50°C в течение 30 мин добавляли этил-6-этоксипиколинат (686 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 20/1 до 5/1) и получали искомое соединение, N-(5-бром-3-(пентан-3-иламино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,65 г, 46% выход). LC-MS: m/z 408,1, 410,1 (M+H)⁺

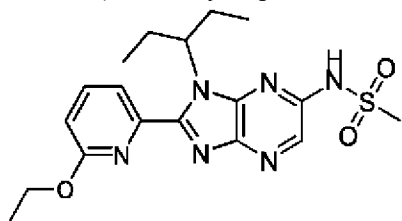
Стадия С: 6-бром-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



К раствору N-(5-бром-3-(пентан-3-иламино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (650 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли 1 каплю POCl₃. Смесь перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 20/1 до 5/1) и получали искомое соединение, 6-бром-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин в виде светло-желтого твердого вещества (450 мг, 72% выход).

LC-MS: m/z 390,1, 392,1 (M+H)⁺

Пример 58: N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид

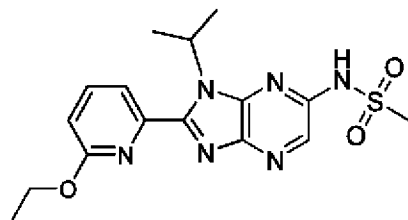


Суспензию 6-бром-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-

b]пиразина (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (24 мг, 0,26 ммоль, 3,0 экв.), CuI (49 мг, 0,26 ммоль, 3,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (37 мг, 0,26 ммоль, 3,0 экв.) и K₂CO₃ (53 мг, 0,39 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc=1/2) и получали искомое соединение, N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (40 мг, 76% выход).

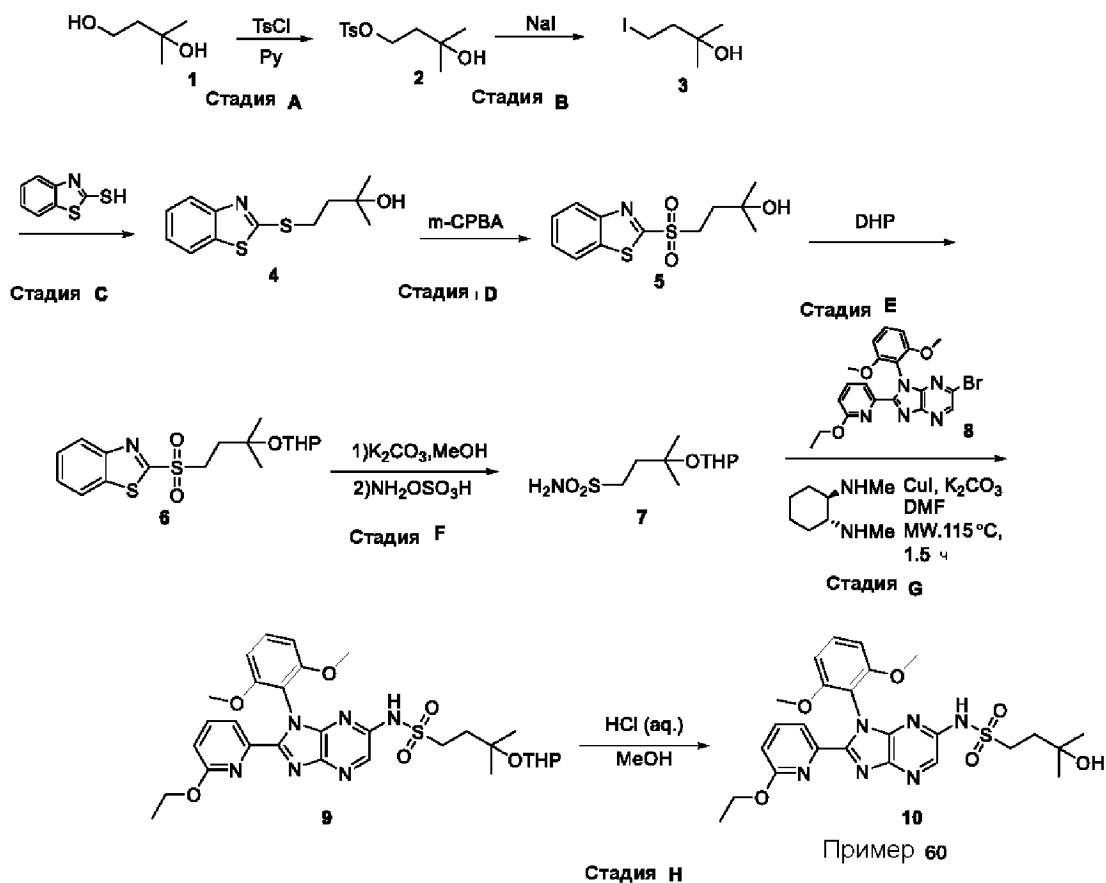
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,18 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=8,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 4,40 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,70 (t, J=7,6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 405,2 (M+H)⁺

Пример 59: N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

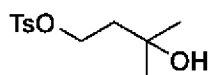


Искомое соединение получали по методике Н с использованием пропан-2-амина на стадии А.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,17 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,0 (dd, J=8,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 5,93-6,0 (m, 1H), 4,41 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,73 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 377,1 (M+H)⁺



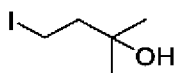
Стадия А: 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонат



К раствору 3-метилбутан-1,3-диола (20,8 г, 200 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (40 мл) добавляли TsCl (39,6 г, 208 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Экстракт концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EA=1/1) и получали искомое соединение, 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонат в виде желтого масла (45 г, 90% выход).

LC-MS: m/z 259,0 (M+H)⁺

Стадия В: 4-йод-2-метилбутан-2-ол

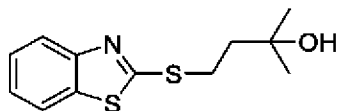


К раствору 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (6 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли NaI (8,7 г, 58 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с

помощью EtOAc, промывали водой и рассолом. Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали неочищенное искомое соединение, 4-йод-2-метилбутан-2-ол в виде коричневого масла (3,6 г, 72% выход).

LC-MS: m/z 215,0 ($M+H$)⁺

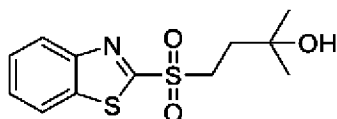
Стадия С: 4-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-2-метилбутан-2-ол



К раствору 4-йод-2-метилбутан-2-ола (3,6 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) и бензо[d]тиазол-2-тиола (3,4 г, 20,2 ммоль, 1,2 экв.) в THF (85 мл) добавляли Et₃N (3,4 г, 33,6 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EA=10/1) и получали искомое соединение, 4-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-2-метилбутан-2-ол в виде желтого твердого вещества (3,5 г, 83% выход).

LC-MS: m/z 254,0 ($M+H$)⁺

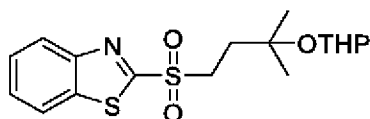
Стадия D: 4-(бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)-2-метилбутан-2-ол



К суспензии 4-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-2-метилбутан-2-ола (3,3 г, 13 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (80 мл) добавляли m-CPBA (5,8 г, 28,7 ммоль, 2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно промывали с помощью Na₂SO₃ (водный раствор), насыщенным NaHCO₃ (водный раствор) и рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=2/1) и получали искомое соединение, 4-(бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)-2-метилбутан-2-ол в виде белого твердого вещества (3,5 г, 88% выход).

LC-MS: m/z 286,0 ($M+H$)⁺

Стадия Е: 2-((3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутил)сульфонил)бензо[d]тиазол

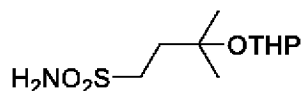


К раствору 4-(бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)-2-метилбутан-2-ола (0,5 г, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DHP (0,2 г, 2,28 ммоль, 1,3 экв.) и PPTS (50 мг) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=7/1) и получали искомое соединение, 2-((3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)бутил)сульфонил)бензо[d]тиазол в виде белого твердого вещества (0,6 г, 94% выход).

LC-MS: m/z 370,1 ($M+H$)⁺

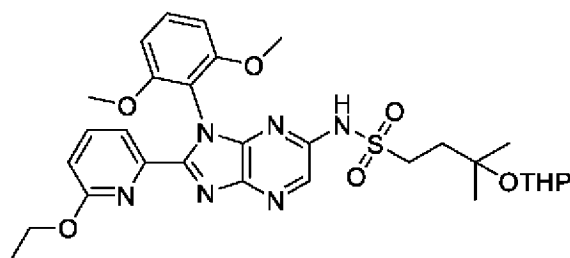
Стадия F: 3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-сульфонамид



К суспензии 2-((3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутил)сульфонил)бензо[d]тиазола (550 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли K₂CO₃ (1,0 г, 7,5 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания смеси при 25°C в течение 2 ч добавляли NH₂OSO₃H (250 мг, 2,3 ммоль, 1,5 экв.). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, 3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-сульфонамид в виде бесцветного масла (210 мг, 59% выход).

LC-MS: m/z 252,1 ($M+H$)⁺

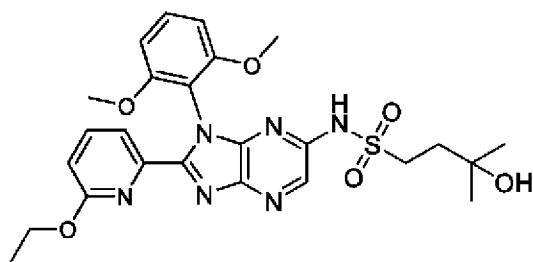
Стадия G: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-сульфонамид



Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), 3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-сульфонамида (100 мг, 0,22 ммоль, 2,0 экв.), (1R,2R)-N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамина (62 мг, 0,44 ммоль, 3,0 экв.), CuI (84 мг, 0,44 ммоль, 3,0 экв.) и K₂CO₃ (91 мг, 0,66 ммоль, 3 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и рассолом, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-сульфонамид в виде желтого масла (100 мг, 73% выход).

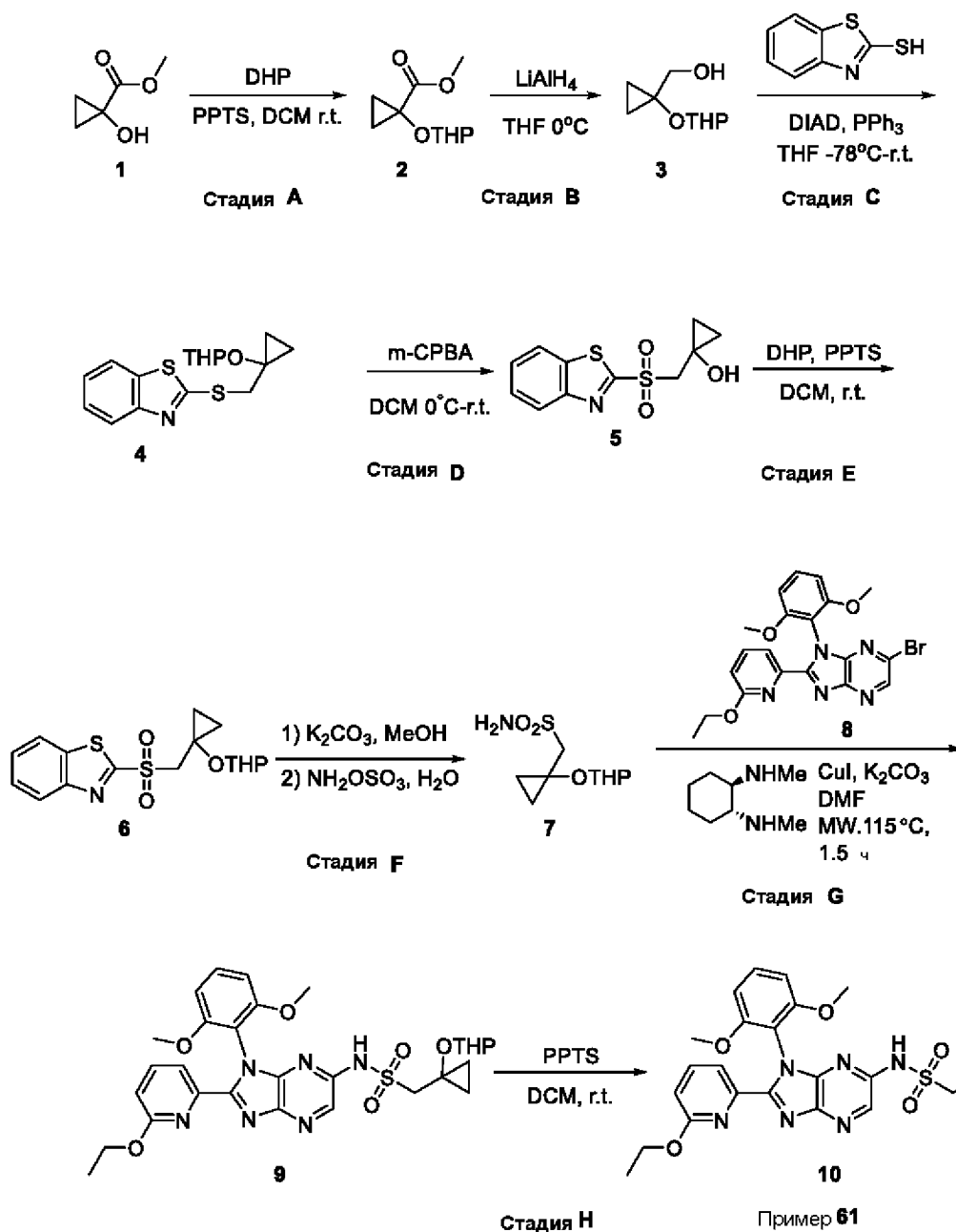
LC-MS: m/z 627,3 ($M+H$)⁺

Пример 60: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-сульфонамид

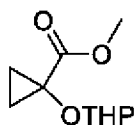


К суспензии N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-сульфонамида (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли HCl (концентрированную 0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь выпаривали и разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали с помощью NaHCO₃ (водный раствор). Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH=20/1) и получали искомое соединение, N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-сульфонамид в виде желтого твердого вещества (35 мг, 40% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,27 (s, 1H), 7,94 (dd, J=7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,56 (s, 6H) 3,36 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,91 (s, 6H). LC-MS: m/z 543,2 (M+H)⁺



Стадия А: метил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбоксилат

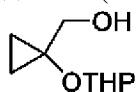


Метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилат (5 г, 43,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM (40 мл). Затем добавляли DHP (3,8 г, 45,2 ммоль, 1,05 экв.) и PPTS (1,1 г, 4,3 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем DCM удаляли и к остатку добавляли Et₂O и рассол. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc=20/1) и получали искомое соединение, метил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-

ил)окси)циклопропанкарбоксилат в виде бесцветного масла (7,66 г, 93% выход).

LC-MS: m/z 201,1 ($M+H$)⁺

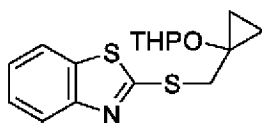
Стадия В: (1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанол



Раствор метил-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбоксилата (7,66 г, 38,3 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли LiAlH₄ (1 моль/л в THF, 76,6 мл, 76,6 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O и реакцию останавливали путем проводимого по каплям добавления H₂O (3 мл). Затем добавляли 4 н. NaOH (водный раствор 3 мл), затем добавляли H₂O (3×3 мл). Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре трижды промывали с помощью EtOAc. Органический слой фильтрата отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc=3/1) и получали искомое соединение, (1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанол в виде бесцветного масла (5,8 г, 88% выход).

LC-MS: m/z 172,2 ($M+H$)⁺

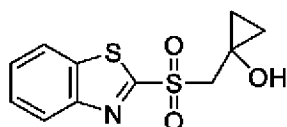
Стадия С: 2-(((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)тио)бензо[d]тиазол



(1-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанол (2 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.), бензо[d]тиазол-2-тиол (2,24 г, 14,5 ммоль, 1,25 экв.) и PPh₃ (3,8 г, 14,5 ммоль, 1,25 экв.) растворяли в безводном THF (12 мл). Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли DIAD (2,93 г, 14,5 ммоль, 1,25 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение, 2-(((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)тио)бензо[d]тиазол в виде светло-желтого твердого вещества (3,03 г, 81% выход).

LC-MS: m/z 322,1 ($M+H$)⁺

Стадия D: 1-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)циклопропанол

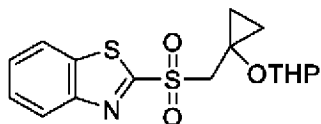


2-(((1-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)тио)бензо[d]тиазол (3,03 г, 9,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли m-CPBA (3,57 г, 20,7

ммоля, 2,2 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь последовательно промывали с помощью Na_2SO_3 (водный раствор), насыщенным NaHCO_3 (водный раствор) и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение, 1-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)циклопропанол в виде бесцветного масла (1,4 г, 55% выход)

LC-MS: m/z 270,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

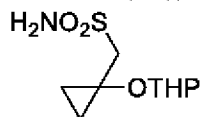
Стадия Е: 2-(((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)сульфонил)бензо[d]тиазол



Молекулярная масса: 353,45

1-((Бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)циклопропанол (1,4 г, 5,20 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM (2 мл). Затем добавляли DHP (492 мг, 5,72 ммоль, 1,1 экв.) и PPTS (261 мг, 1,04 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем DCM удаляли и к остатку добавляли Et_2O и рассол. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии ($\text{PE}/\text{EtOAc}=10/1$) и получали 2-(((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)сульфонил)бензо[d]тиазол в виде белого твердого вещества (839 мг, 45% выход). LC-MS: m/z 354,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

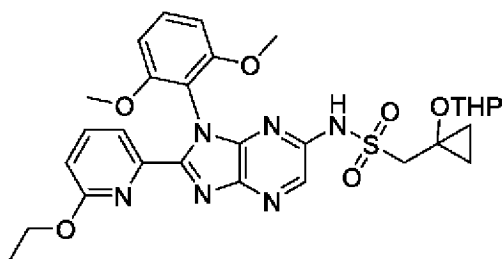
Стадия F: (1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид



2-(((1-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)сульфонил)бензо[d]тиазол (839 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли K_2CO_3 (492 мг, 3,56 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. И затем еще добавляли порцию K_2CO_3 (982 мг, 7,11 ммоль, 3 экв.) и NH_2OSO_3 (401 мг, 3,56 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем MeOH удаляли и остаток растворяли в H_2O . Смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии ($\text{PE}/\text{EtOAc}=2/1$) и получали (1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид в виде бесцветного масла (210 мг, 38% выход).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,95 (s, 2H), 4,56 (dd, $J=8,0$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J=14,8$ Hz, $J=1,6$ Hz, 1H), 3,90-3,94 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,84 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 1,74-1,78 (m, 2H), 1,34-1,59 (m, 4H), 1,09-1,05 (m, 1H), 0,90-0,95 (m, 2H), 0,60-0,67 (m, 1H).

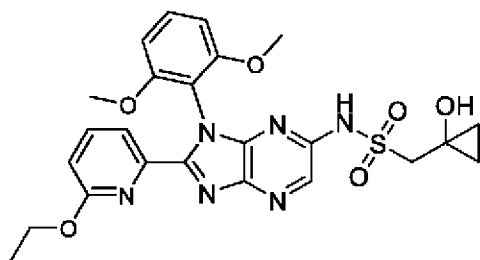
Стадия G: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид



Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (69 мг, 0,15 ммоль, 0,5 экв.), 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамида (71 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), CuI (57 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (43 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (68 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (5 мл), трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc=4/1) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (40 мг, 44% выход).

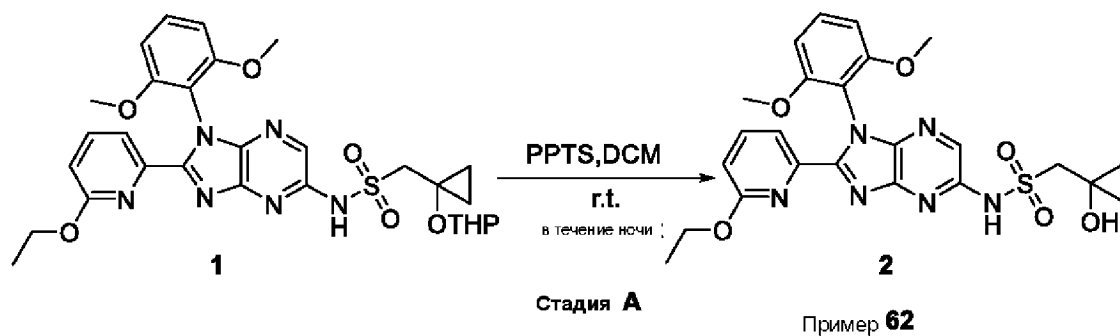
LC-MS: m/z 611,2 (M+H)⁺

Пример 61: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфонамид

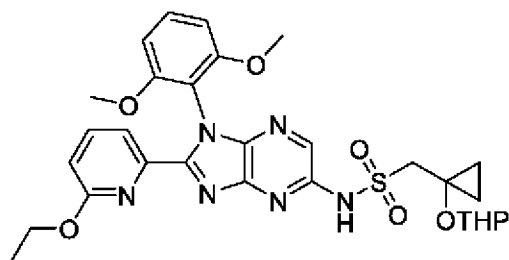


N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид (45 мг, 0,074 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли PPTS (19 мг, 0,037 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (30 мг, 77% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,06 (br, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,38 (br. s, 1H), 3,57 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,35 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,57-0,60 (m, 2H), 0,41-0,44 (m, 2H). LC-MS: m/z 527,3 (M+H)⁺



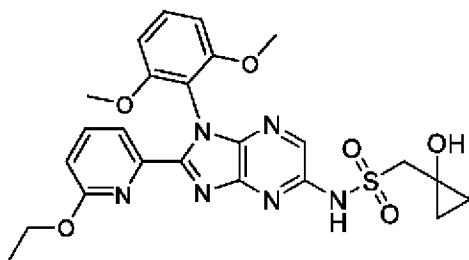
N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)-1-(1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (пример 15) с использованием (1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамида (121 мг, 66% выход).

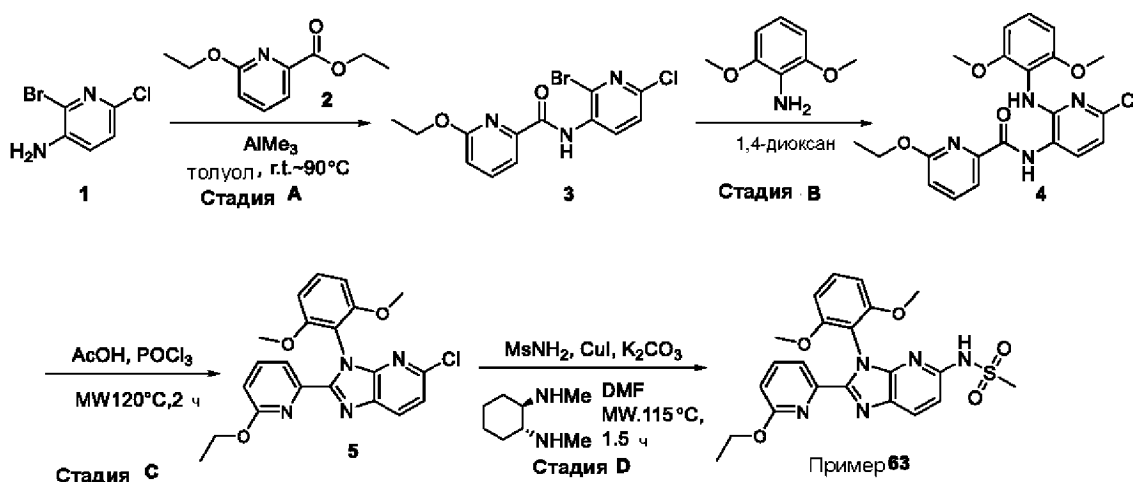
LC-MS: m/z 611,0 (M+H)⁺

Пример 62: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфонамид

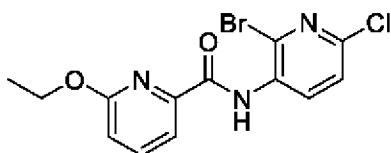


Искомое соединение получали по такой же методике, как для получения соединения примера 61 (22 мг, 28% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,94-8,02 (m, 2H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,71 (d, J=7,6 Hz, 4H). LC-MS: m/z 527,3 (M+H)⁺



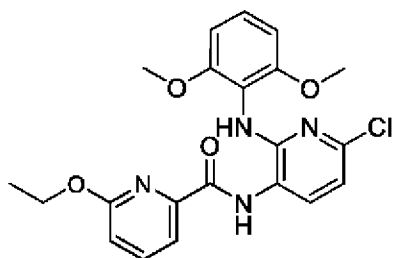
Стадия А: N-(2-бром-6-хлорпиридин-3-ил)-6-этоксипиколинамид



К раствору 2-бром-6-хлорпиридин-3-амина (2 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли триметилалюминий (2 моль/л в толуоле, 7,5 мл, 15 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. После перемешивания смеси при 80°C в течение 1 ч добавляли этил-6-этоксипиколинат (2 г, 10 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали с помощью 4 н. HCl (водный раствор) и экстрагировали с помощью DCM (3×80 мл). Экстракт промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток промывали с помощью MeOH и получали искомое соединение, N-(2-бром-6-хлорпиридин-3-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (2,3 г, 67% выход).

LC-MS: m/z 355,0, 357,0 (M+H)⁺

Стадия В: N-(6-хлор-2-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридин-3-ил)-6-этоксипиколинамид

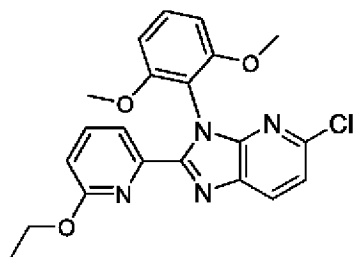


Суспензию N-(2-бром-6-хлорпиридин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (1,2 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (516 мг, 3,4 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (616 мг, 0,7 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (578 мг, 1,4 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (1,4 г, 10 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением

в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=5/1) и получали искомое соединение, N-(6-хлор-2-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридин-3-ил)-6-этоксипиколинамид в виде белого твердого вещества (1 г, 69% выход).

LC-MS: m/z 429,1 ($M+H$)⁺

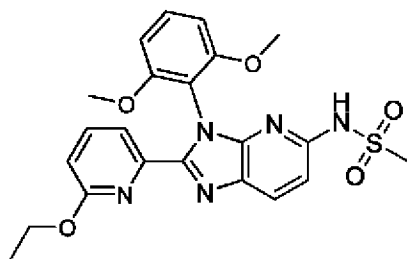
Стадия С: 5-хлор-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин



К раствору N-(6-хлор-2-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (0,3 г, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли 1 каплю $POCl_3$ (катализатор). Смесь перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и промывали смесью EtOAc/PE=1/2 и получали искомое соединение, 5-хлор-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин в виде белого твердого вещества (60 мг, 20% выход).

LC-MS: m/z 411 ($M+H$)⁺

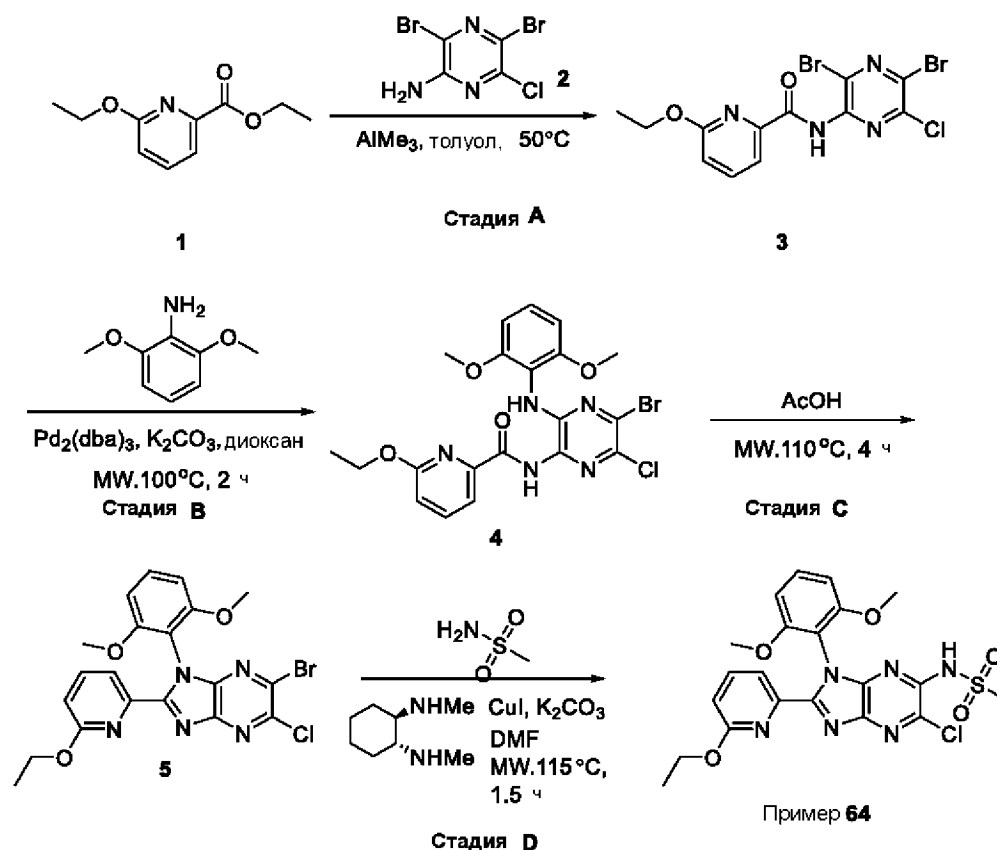
Пример 63: N-(3-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метансульфонамид



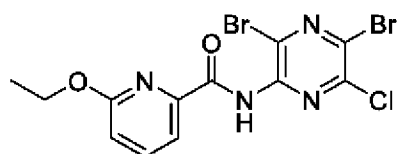
Суспензию 5-хлор-3-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (70 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (32 мг, 0,34 ммоль, 3,0 экв.), CuI (65 мг, 0,34 ммоль, 3,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (48 мг, 0,34 ммоль, 3,0 экв.) и K_2CO_3 (70 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 10 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выливали в воду (150 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (при

элюирования с помощью DCM/MeOH=20/1) и получали искомое соединение, N-(3-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (30 мг, 30% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,58 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,55 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 470,1 ($M+H$) $^+$



Стадия А: N-(3,5-дибром-6-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид

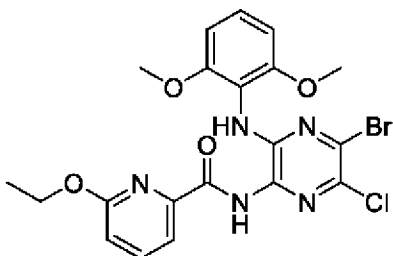


К раствору 3,5-дибром-6-хлорпиазин-2-амина (2 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (50 мл) по каплям добавляли $\text{Al}(\text{Me})_3$ (2 моль/л в толуоле, 5,2 мл, 10,4 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин и при 50°C в течение 30 мин добавляли этил-6-этоксипиколинат (1,36 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (100 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли MeOH (50 мл). Осадок отфильтровывали и получали искомое соединение, N-(3,5-дибром-6-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (2,3 г, 76%

выход).

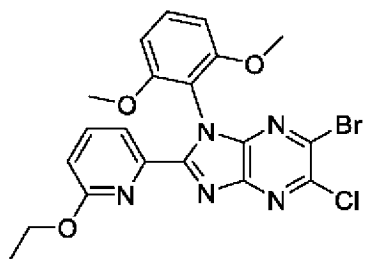
LC-MS: m/z 434,9, 436,9, 438,9 (M+H)⁺

Стадия В: N-(5-бром-6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(3,5-дибром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (1,0 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (351 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (420 мг, 0,46 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (530 мг, 0,52 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (632 мг, 4,6 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 10/1 до 5/1)) и получали искомое соединение, N-(5-бром-6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (480 мг, 41% выход). LC-MS: m/z 508,0, 510,0 (M+H)⁺

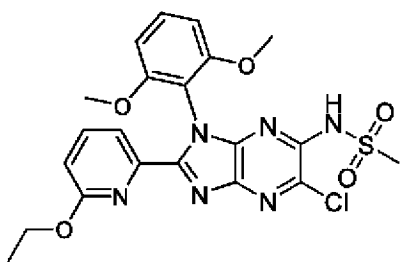
Стадия С: 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



Раствор N-(5-бром-6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (400 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 110°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок отфильтровывали и получали искомое соединение, 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде желтого твердого вещества (220 мг, 57% выход).

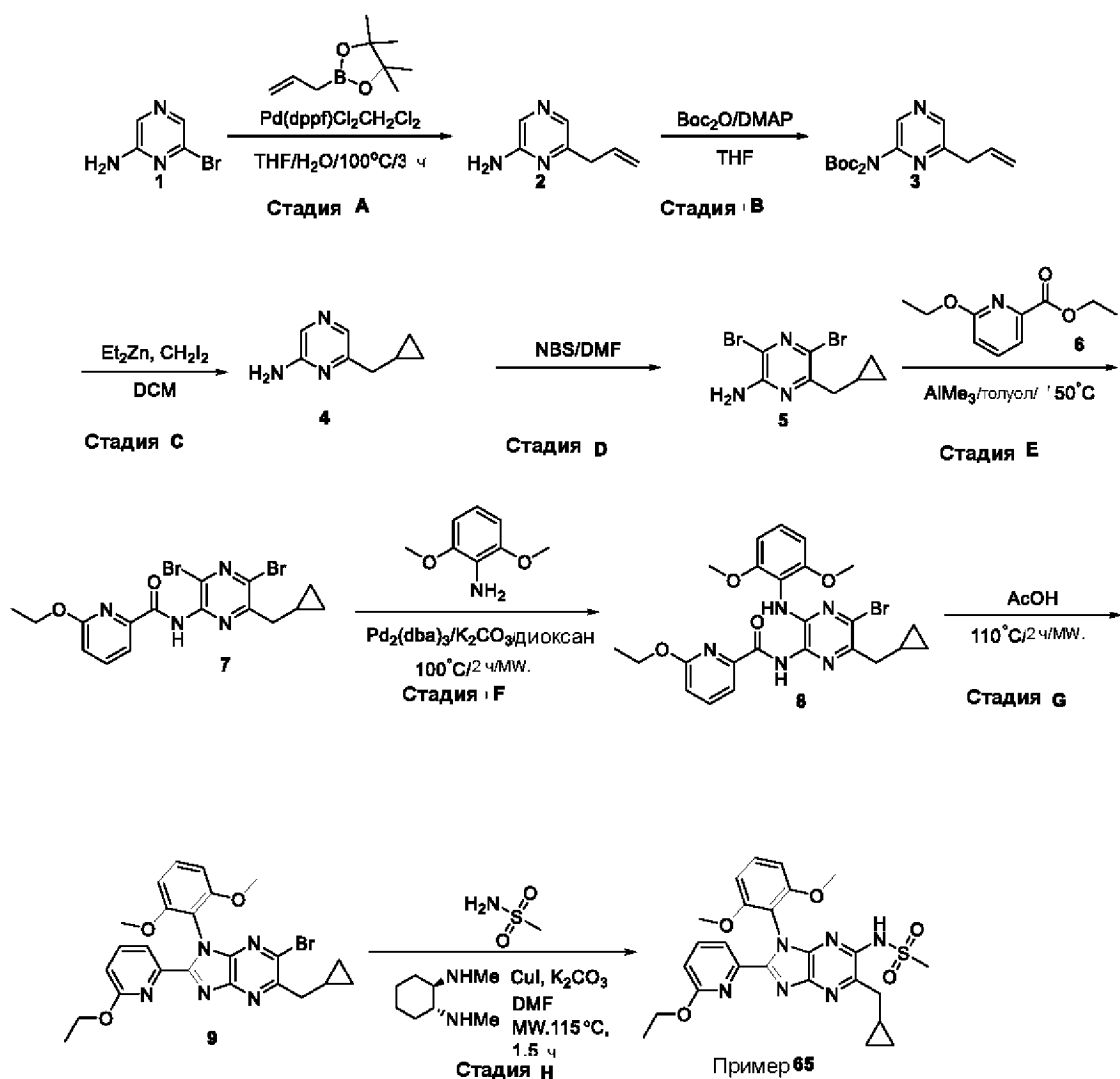
LC-MS: m/z 490,0, 492,0 (M+H)⁺

Пример 64: N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

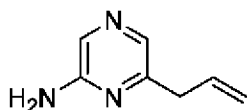


Суспензию 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (200 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (38 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.), CuI (155 мг, 0,82 ммоль, 3,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (116 мг, 0,82 ммоль, 3,0 экв.) и K₂CO₃ (168 мг, 1,2 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 60°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли 1 н. раствором HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (120 мг, 59% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,69 (br. s, 1H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,87 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 3H), 3,57 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 505,0 (M+H)⁺

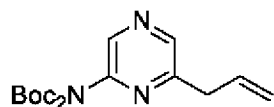


Стадия А: 2-амино-6-аллилпирозин



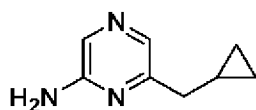
Суспензию 6-бромпирозин-2-амин (1,0 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.), 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,9 г, 11,5 ммоль, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (470 мг, 0,57 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (2,37 г, 1,72 ммоль, 0,06 экв.) в THF/H₂O (15 мл/1,5 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь выливали на H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Экстракты промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 6/1 до 2/1)) и получали искомое соединение, 2-амино-6-аллилпирозин в виде желтого твердого вещества (570 мг, 74% выход). LC-MS: m/z 136,2 (M+H)⁺

Стадия В: 2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-6-аллилпирозин



К раствору 2-амино-6-аллилпиразина (1 г, 7,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли DMAP (181 мг, 1,48 ммоль, 0,2 экв.) и Boc_2O (6,5 г, 29,6 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=40/1) и получали искомое соединение, 2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-6-аллилпиразин в виде белого твердого вещества (1,6 г, 64% выход). LC-MS: m/z 336,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

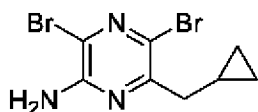
Стадия C: 2-амино-6-(циклопропилметил)пиразин



К раствору Et_2Zn (9 мл, 17,9 ммоль, 10,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли CH_2I_2 (4,8 г, 17,9 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C под давлением N_2 . Затем полученную смесь перемешивали при 0°C под давлением N_2 в течение 20 мин, добавляли 2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-6-аллилпиразин (600 мг, 1,79 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч под давлением N_2 . Реакционную смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Экстракты сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EtOAc=от 10/1 до 2/1) и получали искомое соединение, 2-амино-6-(циклопропилметил)пиразин в виде белого твердого вещества (120 мг, 23% выход).

LC-MS: m/z 150,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

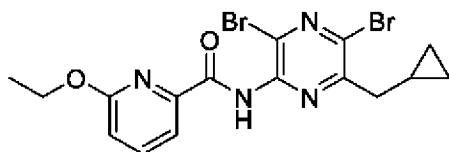
Стадия D: 2-амино-3,5-дибром-6-(циклопропилметил)пиразин



К раствору 2-амино-6-(циклопропилметил)пиразина (230 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли NBS (1,1 г, 6,17 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C под давлением N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 40/1 до 20/1)) и получали искомый 2-амино-3,5-дибром-6-(циклопропилметил)пиразин в виде желтого масла (240 мг, 49% выход).

LC-MS: m/z 305,9, 307,9, 309,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

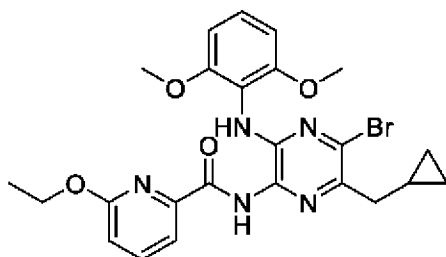
Стадия E: N-(3,5-дибром-6-(циклопропилметил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



К раствору 3,5-дибром-6-(циклопропилметил)пиразин-2-амина (240 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5 мл) по каплям добавляли $\text{Al}(\text{Me})_3$ (2 моль/л в толуоле, 0,6 мл, 1,17 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания смеси при 0°C в течение 20 мин и при 50°C в течение 30 мин добавляли этил-6-этоксипиколинат (230 мг, 1,17 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (10 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=20/1)) и получали искомое соединение, N-(3,5-дибром-6-(циклопропилметил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде белого твердого вещества (320 мг, 89% выход).

LC-MS: m/z 455,0, 457,0, 459,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

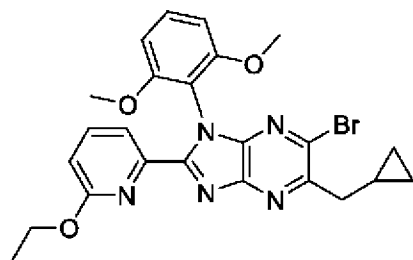
Стадия F: N-(5-бром-6-(циклопропилметил)-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(3,5-дибром-6-(циклопропилметил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (120 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (40 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48 мг, 0,053 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (61 мг, 0,11 ммоль, 0,4 экв.) и K_2CO_3 (73 мг, 0,53 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc=15/1) и получали искомое соединение, N-(5-бром-6-(циклопропилметил)-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого масла (55 мг, 40% выход).

LC-MS: m/z 528,1, 530,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

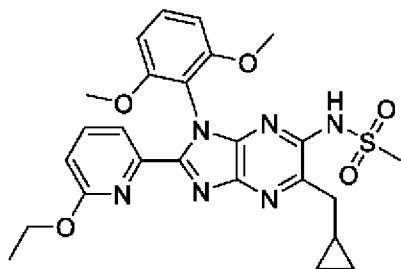
Стадия G: 6-бром-5-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



Раствор N-(5-бром-6-(циклопропилметил)-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (5 мл) перемешивали при 110°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали с помощью NaHCO₃ (водный раствор, 30 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (100% DCM) и получали искомое соединение, 6-бром-5-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде белого твердого вещества (80 мг, 83% выход).

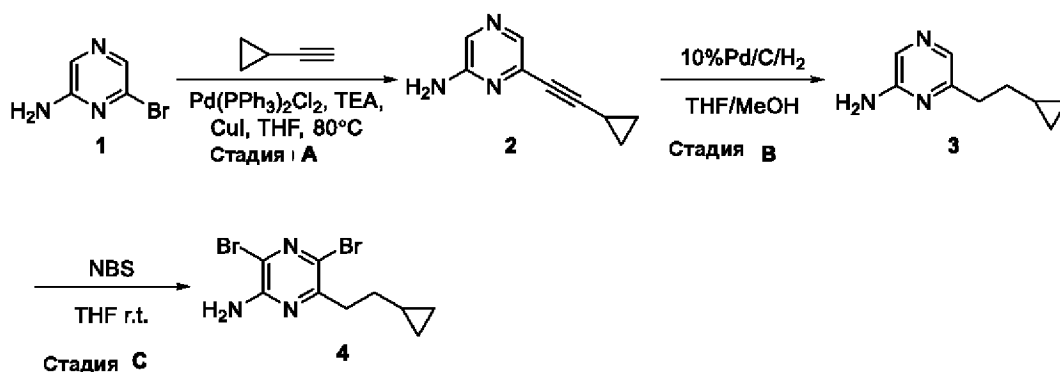
LC-MS: m/z 510,1, 512,1 (M+H)⁺

Пример 65: N-(5-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

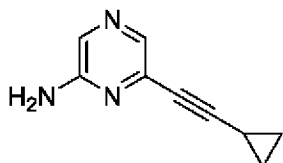


Суспензию 6-бром-5-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (30 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.), CuI (60 мг, 0,31 ммоль, 3,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,31 ммоль, 3,0 экв.) и K₂CO₃ (65 мг, 0,47 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли 1 н. раствором HCl (водный раствор, 20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (55 мг, 67% выход).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,92 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 6H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,83 (d, J=7,2 Hz, 2H), 1,23-1,30 (m, 1H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,25-0,29 (m, 2H). LC-MS: m/z 525,2 (M+H)⁺



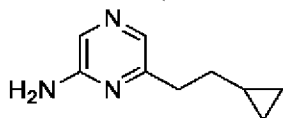
Стадия А: 6-(циклопропилэтинил)пиразин-2-амин



К смеси 6-бромпиразин-2-амина (3,48 г, 20 ммоль, 1,0 экв.), этинилциклопропана (2,5 мл, 30 ммоль, 1,5 экв.), бис(трифенилфосфин)хлорида палладия(II) (1,4 г, 2 ммоль, 0,1 экв.), Et_3N (8,3 мл, 60 ммоль, 3 экв.) в THF (10 мл) добавляли йодид меди(I) (380 мг, 2 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 в герметизированной пробирке. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 20/1 до 3/1) и получали искомое соединение, 6-(циклопропилэтинил)пиразин-2-амин в виде коричневого твердого вещества (2,6 г, 82% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 1,52-1,59 (m, 1H), 0,89-0,94 (m, 2H), 0,73-0,77 (m, 2H).

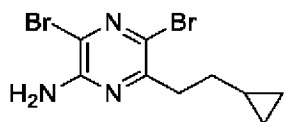
Стадия В: 6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-амин



К смеси 6-(циклопропилэтинил)пиразин-2-амина (2,1 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 10% Pd/C (400 мг) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (70 фунт-сила/дюйм²) в течение 80 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, 6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-амин в виде коричневого твердого вещества (1,5 г, 70% выход).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 2,56 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 1,47-1,60 (m, 2H), 0,64-0,72 (m, 1H), 0,35-0,43 (m, 2H), 0,01-0,09 (m, 2H).

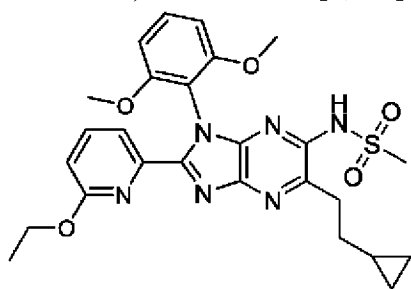
Стадия С: 3,5-дибром-6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-амин



К смеси 6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-амина (400 мг, 2,45 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли NBS (1,74 г, 9,80 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли этилацетатом (70 мл), последовательно промывали с помощью Na_2SO_3 (3 моль/л, 20 мл), водой (35 мл) и рассолом (60 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью PE/EtOAc=от 20/1 до 5/1) и получали искомое соединение, 3,5-дибром-6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-амин в виде желтого твердого вещества (600 мг, выход 76%).

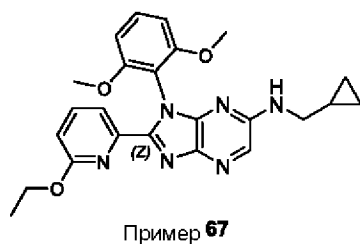
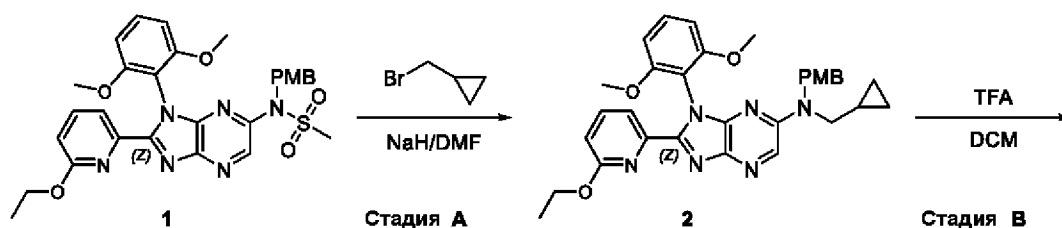
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,84 (s, 2H), 2,69-2,73 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 2H), 0,63-0,77 (m, 1H), 0,36-0,40 (m, 2H), 0,01-0,09 (m, 2H).

Пример 66: N-(5-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

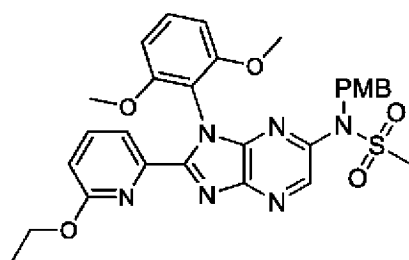


Искомое соединение получали в соответствии с примером 65, стадия Е~Н, с использованием 3,5-дибром-6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-амина на стадии Е.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,20 (s, 1H), 7,83-7,94 (m, 2H), 7,44 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,56 (s, 6H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,66 (dd, $J=15,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,86-0,79 (m, 1H), 0,38-0,50 (m, 2H), 0,09 (q, $J=5,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 539,2 ($M+H$) $^+$



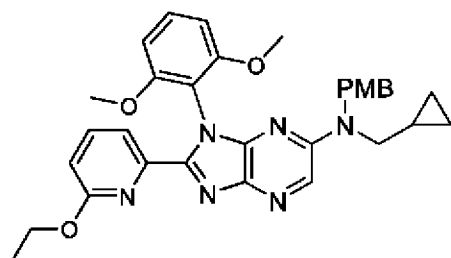
N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина (пример 1) с использованием N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (250 мг, 64% выход).

LC-MS: m/z 591,2 (M+H)⁺

Стадия А: N-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амин

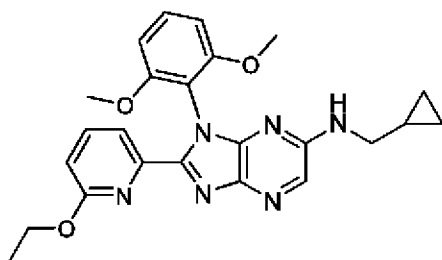


К раствору N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NaH (3,0 мг, 0,076 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч в атмосфере N₂ добавляли (бромметил)циклопропан (14 мг, 0,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью H_2O (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Экстракты промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC ($\text{PE}/\text{EtOAc}=3/2$) и получали искомое соединение, N-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амин в виде желтого твердого вещества (23 мг, 70% выход).

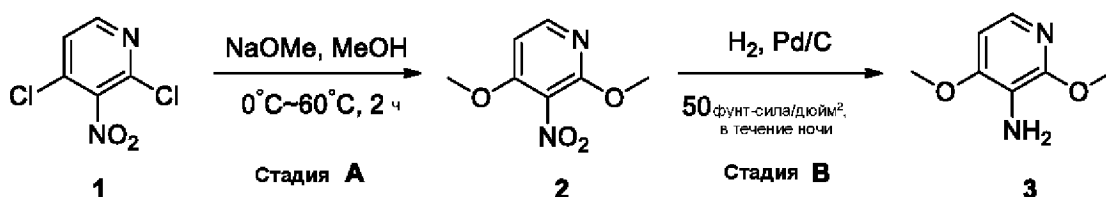
LC-MS: m/z 567,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 67: N-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амин

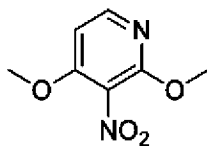


К раствору N-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амин (20 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (18 мг, 0,15 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной TLC ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (3 мг, 21% выход).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (br. s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,61 (s, 6H), 3,42-3,44 (m, 2H), 3,13 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,01-1,09 (m, 4H), 0,86-0,89 (m, 1H), 0,49-0,53 (m, 2H), 0,21-0,24 (m, 2H). LC-MS: m/z 447,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



Стадия А: 2,4-диметокси-3-нитропиридин

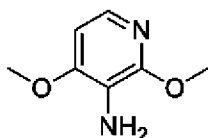


2,4-Дихлор-3-нитропиридин (10 г, 51,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH и раствор охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор NaOMe (2 моль/л в MeOH, 78 мл, 155,4 ммоль, 3,0 экв.). Раствор реакционной смеси выливали на лед после

перемешивания при 60°C в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, 2,4-диметокси-3-нитропиридин в виде светло-желтого твердого вещества (9,0 г, 94% выход). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

LC-MS: m/z 185,0 (M+H)⁺

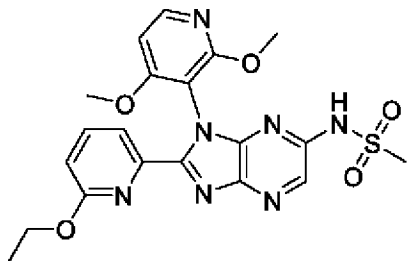
Стадия В: 2,4-диметоксипиридин-3-амин



2,4-Диметокси-3-нитропиридин (9,0 г, 48,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH и добавляли 10% Pd/C (1,8 г). Смесь перемешивали в течение ночи под давлением 50 фунт-сила/дюйм² в атмосфере H₂ при комнатной температуре. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрировали и получали 2,4-диметоксипиридин-3-амин в виде серого твердого вещества (7,5 г, 99% выход). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без обработки.

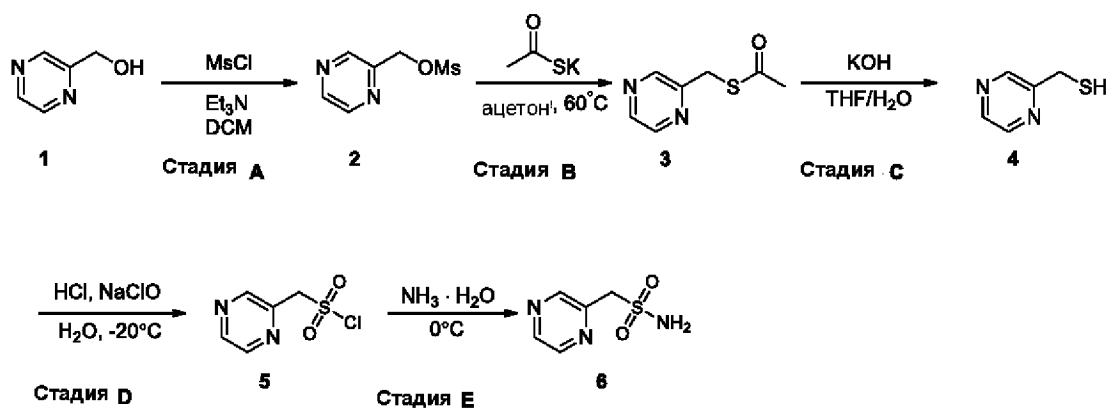
LC-MS: m/z 155,1 (M+H)⁺

Пример 68: N-(1-(2,4-диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид

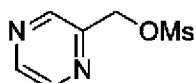


Искомое соединение получали по методике Е с использованием 2,4-диметоксипиридин-3-амина на стадии А.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,16 (br. s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,87 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J=5,2 Hz, 6H), 3,42 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,06 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 471,9 (M+H)⁺

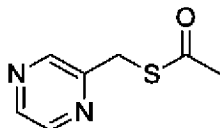


Стадия А: пиаэин-2-илметилметансульфонат



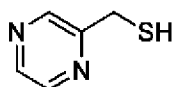
К смеси пиаэин-2-илметанола (3,0 г, 27,3 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (5,1 г, 50 ммоль, 1,8 экв.) в DCM (20 мл) по каплям в течение 10 мин добавляли MsCl (5,72 г, 50 ммоль, 1,8 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (предположенный выход 100%). Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LC-MS: m/z 189,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия В: S-(пиаэин-2-илметил)этантiaoат



К раствору пиаэин-2-илметилметансульфоната (5,1 г, 27,3 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (40 мл) одной порцией добавляли тiaoацетат калия (4,7 г, 40,9 ммоль, 1,5 экв.), полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (при элюировании с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, S-(пиаэин-2-илметил)этантiaoат в виде желтого масла (3,6 г, 79% выход за две стадии). LC-MS: m/z 169,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

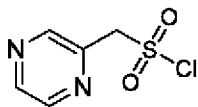
Стадия С: пиаэин-2-илметантиол



К раствору S-(пиаэин-2-илметил)этантiaoата (1,0 г, 5,95 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) добавляли KOH (1,0 г, 17,8 ммоль, 3 экв.) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl

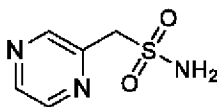
(водный раствор) и экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенную органическую фазу использовали без обработки на следующей стадии. LC-MS: m/z 127,0 (M+H)⁺

Стадия D: пиразин-2-илметансульфонилхлорид



Гипохлорит натрия (26,6 мл, 35,7 ммоль, 6,0 экв.) при энергичном перемешивании по каплям добавляли к раствору пиразин-2-илметантиола (750 мг, 5,95 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (45 мл) и 1 н. HCl (35,7 мл, 35,7 ммоль, 6,0 экв.) при -20°C. После завершения добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Органический слой разделяли и использовали без обработки на следующей стадии.

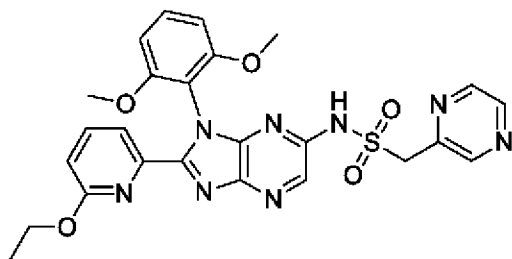
Стадия E: пиразин-2-илметансульфонамид



Раствор пириимидин-2-сульфонилхлорида в DCM (45 мл) добавляли к NH₄OH (водный раствор, 34%, 40 мл) при 0°C. Полученной смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (при элюировании с помощью DCM/MeOH=20/1) и получали искомое соединение, пиразин-2-илметансульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (180 мг, 17% выход за три стадии).

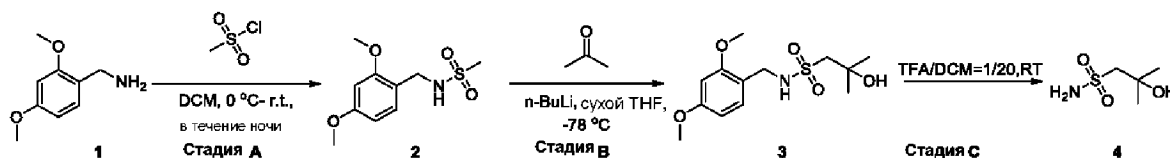
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,68-8,74 (m, 1H), 8,63-8,68 (m, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,52 (s, 2H). LC-MS: m/z 174,0 (M+H)⁺

Пример 69: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиразин-2-ил)метансульфонамид

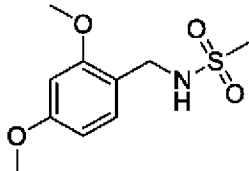


Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием пиразин-2-илметансульфонамида (45 мг, 48% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11,21 (s, 1H), 8,59 -8,62 (m, 1H), 8,56-8,58 (m, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,87 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,40 (q,

$J=7,2$ Hz, 3H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 549,2 ($M+H$)⁺

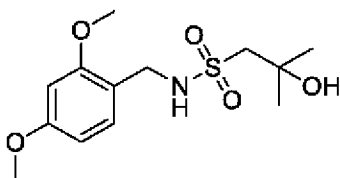


Стадия А: N-(2,4-Диметоксибензил)метансульфонамид



Раствор (2,4-диметоксифенил)метанамина (5,00 г, 29,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) охлаждали до 0°C. Затем к раствору при 0°C добавляли триэтиламин (6,10 г, 8,38 мл, 59,8 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (4,10 г, 35,9 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (60 мл) и экстрагировали с помощью DCM (60 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью 0,5 М HCl (водный раствор, 60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали N-(2,4-диметоксибензил)метансульфонамид в виде светло- желтого твердого вещества (7,30 г, 99% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 6,44 (dd, $J=8,0, 2,4$ Hz, 1 H), 5,00 (t, $J=6,4$ Hz, 1 H), 4,24 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H).

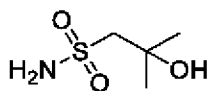
Стадия В: N-(2,4-Диметоксибензил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамид



Раствор N-(2,4-диметоксибензил)метансульфонамида (1,50 г, 6,10 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (6 мл) охлаждали до -78°C. К раствору по каплям при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (5,40 мл, 13,5 ммоль, 2,5 М в гексане, 2,2 экв.). Затем полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли ацетон (1,10 г, 1,40 мл, 18,3 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=10/1 ~ 4/1) и получали N-(2,4-диметоксибензил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамид в виде бесцветного масла (580 мг, 31% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J=8,0, 2,4$ Hz, 1 H), 5,00 (t, $J=5,2$ Hz, 1 H), 4,24 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,35 (s, 1 H),

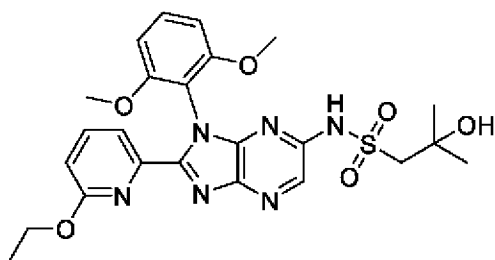
3,01 (s, 2 H), 1,32 (s, 6 H).

Стадия С: 2-Гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамид

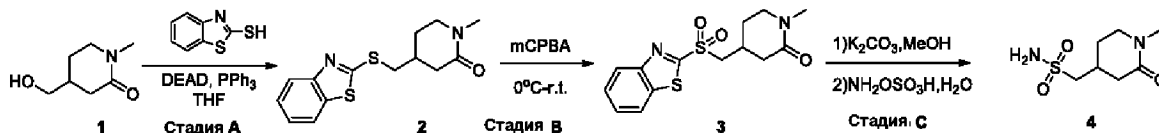


Раствор N-(2,4-диметоксибензил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамида (380 мг, 1,25 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до 0°C и затем к раствору добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в смеси DCM/гексан (15 мл/15 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали гексаном и получали 2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамид в виде белого твердого вещества (220 мг, 90% выход). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,72 (s, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 3,15 (s, 2 H), 1,29 (s, 6 H).

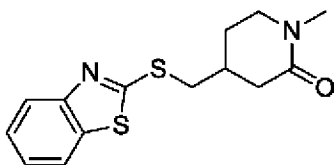
Пример 70: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием 2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,82 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,42 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,77 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,58 (s, 6 H), 3,35-3,41 (m, 4 H), 1,18 (s, 6 H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 529,2 (M+H) $^+$.



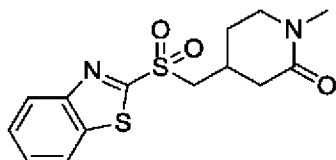
Стадия А: 4-((Бензо[d]тиазол-2-илтио)метил)-1-метилпиперидин-2-он



К раствору 4-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-2-она (600 мг, 4,20 ммоль, 1,0

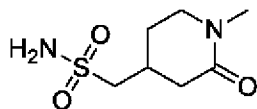
экв.), бензо[d]тиазол-2-тиола (912 мг, 5,50 ммоль, 1,3 экв.) и PPh_3 (1,65 г, 6,30 ммоль, 1,5 экв.) в безводном THF (25 мл) добавляли DEAD (1,1 г, 6,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=30/1) и получали 4-((бензо[d]тиазол-2-илтио)метил)-1-метилпиперидин-2-он в виде белого твердого вещества (1,00 г, 86% выход). LC-MS: m/z 293,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия В: 4-((Бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)-1-метилпиперидин-2-он



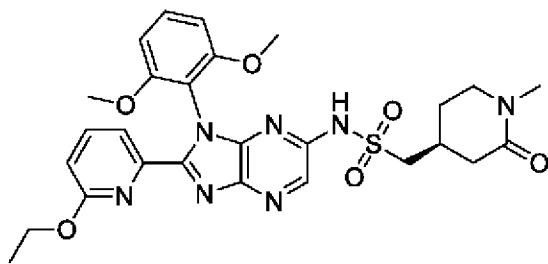
К суспензии 4-((бензо[d]тиазол-2-илтио)метил)-1-метилпиперидин-2-она (1,1 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли m-CPBA (1,85 г, 9,1 ммоль, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь промывали водным раствором Na_2SO_3 , водным раствором Na_2CO_3 и рассолом. Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=30/1) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (800 мг, 72% выход). LC-MS: m/z 325,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия С: (1-Метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамид



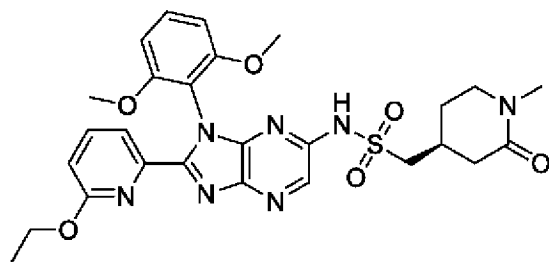
К суспензии 4-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)-1-метилпиперидин-2-она (400 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (840 мг, 6,10 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли раствор $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ (330 мг, 2,9 ммоль, 2,4 экв.) в H_2O (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (элюировали с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=5/95 \sim 90/10$) и получали искомое соединение, (1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (190 мг, 75% выход). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,97 (s, 2 H), 3,24-3,28 (m, 2 H), 2,94-3,06 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,32-2,34 (m, 1 H), 2,00-2,12 (m, 2 H), 1,58-1,62 (m, 1 H). LC-MS: m/z 207,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 71: (S)-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамид

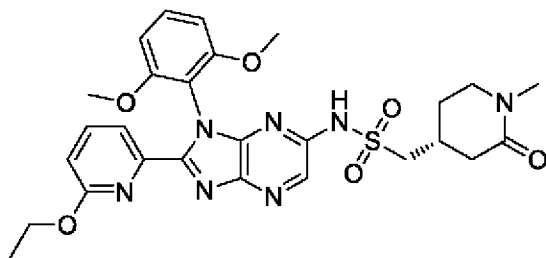


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазина с использованием (1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамида и разделяли с помощью хирального разделения.

^1H NMR (400 MHz, хлороформ-*d*) δ : 8,41 (s, 1 H), 8,12 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J=7,6$ Hz 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,38 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,68-6,72 (m, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,42 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,38-3,22 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,52-2,46 (m, 2 H), 2,16-2,10 (m, 1 H), 1,98-2,02(m, 1 H), 1,22-1,26 (m, 1 H), 1,07 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 582,2 ($M+H$) $^+$



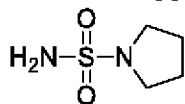
Пример 72: (R)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазин-6-ил)-1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиазина с использованием (1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамида и разделяли с помощью хирального разделения. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-*d*) δ : 8,41 (s, 1 H), 8,12 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J=7,6$ Hz 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,38 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,68-6,72 (m, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,42 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,38-3,22 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,52-2,46 (m, 2 H), 2,16-2,10 (m, 1 H), 1,98-2,02(m, 1 H), 1,22-1,26 (m, 1 H), 1,07 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 582,2 ($M+H$) $^+$

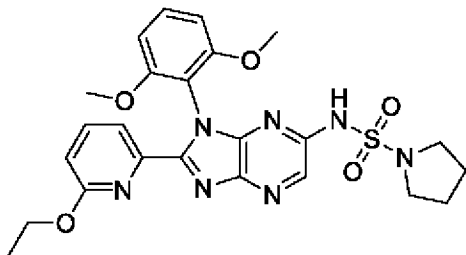


Стадия A: пирролидин-1-сульфонамид



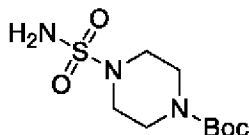
К раствору пирролидина (3,30 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли диамид серной кислоты (10,0 г, 104 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, повторно диспергировали в DCM и фильтровали и получали пирролидин-1-сульфонамид в виде белого твердого вещества (5,00 г, 71% выход). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,62 (s, 2 H), 3,08-3,10 (m, 4 H) 1,78-1,80 (m, 4 H). LC-MS: m/z 151,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 73: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пирролидин-1-сульфонамид



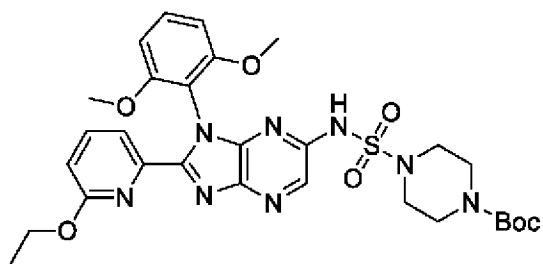
Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием пирролидин-1-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ- d) δ : 8,35 (s, 1 H), 8,13 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,65-7,69 (m, 1 H), 7,36 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,66-6,70 (m, 3 H), 3,63 (s, 6 H), 3,42 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,26-3,30 (m, 4 H), 1,63-1,67 (m, 4 H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 526,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

трет-Бутил-4-сульфамоилпиперазин-1-карбоксилат



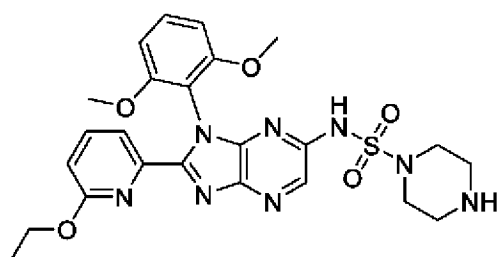
Искомое соединение получали в соответствии с получением пирролидин-1-сульфонамид с использованием трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат. LC-MS: m/z 266,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

трет-Бутил-4-(N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)сульфамоил)пиперазин-1-карбоксилат



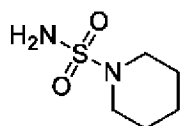
Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием трет-бутил-4-сульфамоилпиперазин-1-карбоксилата. LC-MS: m/z 641,2 ($M+H$)⁺

Пример 74: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиперазин-1-сульфонамид



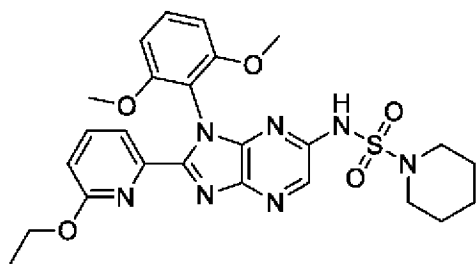
Раствор трет-бутил-4-(N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)сульфамоил)пиперазин-1-карбоксилата (86,0 мг, 0,1 ммоль) в HCl/MeOH (4 моль/л, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой и получали соль с HCl N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиперазин-1-сульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества (51,0 мг, 70% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,19 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,82 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 6 H), 3,32-3,40 (m, 2 H), 2,96-2,98 (m, 4 H), 2,72-2,76 (m, 4 H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 541,2 ($M+H$)⁺

Пиперидин-1-сульфонамид



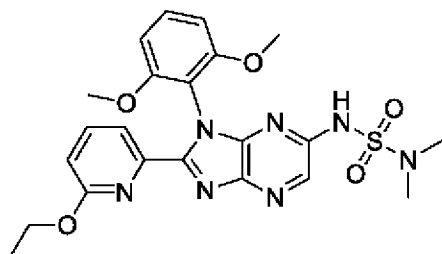
Искомое соединение получали в соответствии с получением пиперидин-1-сульфонамида с использованием пиперидина. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 4,42 (s, 2 H), 3,15 (t, $J=5,2$ Hz, 4 H), 1,63-1,77 (m, 4 H), 1,47-1,59 (m, 2 H) .

Пример 75: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиперидин-1-сульфонамид



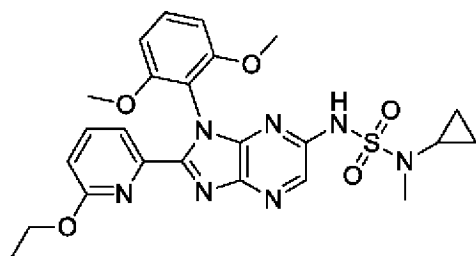
Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразина с использованием пиперидин-1-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-*d*) δ : 8,43 (s, 1 H), 8,12 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,64-7,70 (m, 1 H), 7,37 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,64-6,72 (m, 3 H), 3,63 (s, 6 H), 3,42 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,18-3,12 (m, 4 H), 1,53-1,45 (m, 4 H), 1,45-1,38 (m, 2 H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 540,2 ($M+H$) $^+$

Пример 76: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-ил)-N',N'-диметилсульфамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразина с использованием N, N-диметилсульфамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,89 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,85 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,81 (dd, $J=8,0, 0,8$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 6 H), 3,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,55 (s, 6 H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 500,2 ($M+H$) $^+$

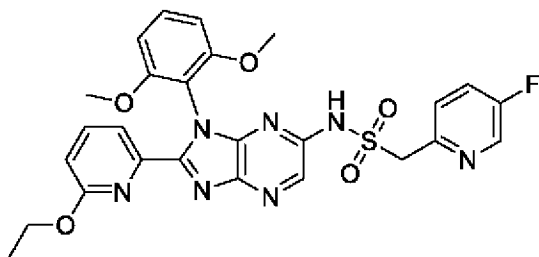
Пример 77: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразин-6-ил)-N'-метил-N'-циклопропилсульфамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиразина с использованием N-метил-N-циклопропилсульфамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11,04 (br. s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,93 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,82 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,58 (s,

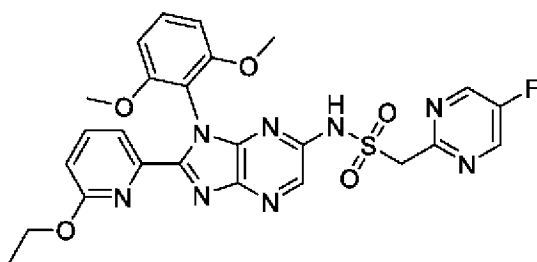
6 H), 3,36 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,21-2,29 (m, 1 H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 0,48-0,59 (m, 2 H), 0,36-0,46 (m, 2 H). LC-MS: m/z 526,2 ($M+H$)⁺

Пример 78: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид



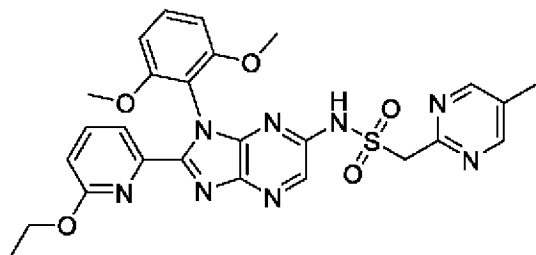
Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина с использованием (5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11,13 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,94-7,96 (m, 1 H), 7,86 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,47 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J=8,0, 4,0$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 6,82-6,84 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 3,56 (s, 6 H), 3,40 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 566,2 ($M+H$)⁺

Пример 79: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)метансульфонамид

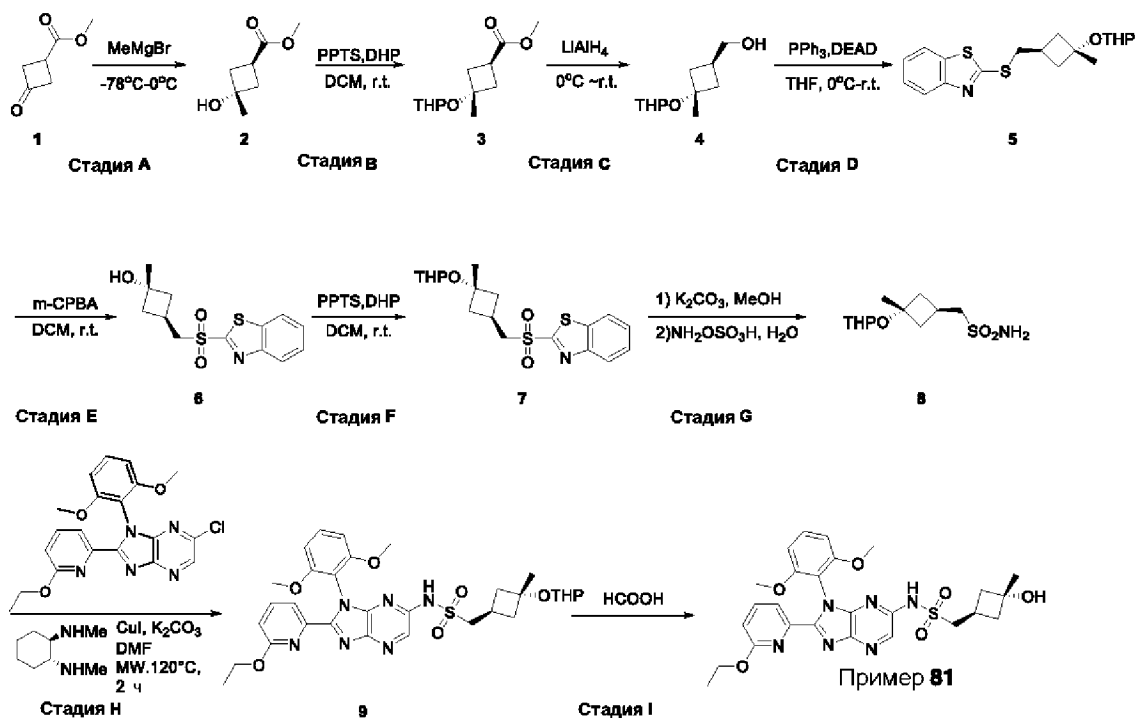


Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина с использованием (5-фторпиримидин-2-ил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,63 (s, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 7,89 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,78 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,45 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,76 (dd, $J=8,4, 0,4$ Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,62 (s, 6 H), 3,48 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,07 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 567,1 ($M+H$)⁺

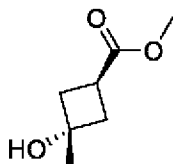
Пример 80: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (5-метилпириимидин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (s, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,85 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,44 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,81 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,56 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 563,1 (M+H) $^+$

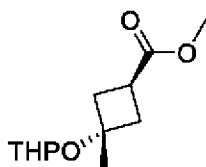


Стадия А: транс-Метил-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксилат



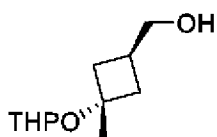
Метил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (1,05 г, 8,19 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном THF (10 мл) и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли MeMgBr (3 моль/л в диэтиловом эфире) (8,2 мл, 24,6 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=20/1) и получали транс-метил-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (410 мг, 36,7% выход). LC-MS: m/z 145,1 (M+H) $^+$, 127,1 (M-OH) $^+$

Стадия В: транс-Метил-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутан-1-карбоксилат



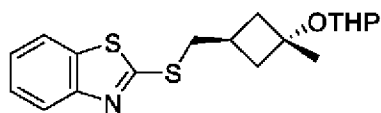
транс-Метил-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксилат (410 мг, 2,84 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (5 мл). Затем добавляли дигидропиран (239 мг, 3,41 ммоль, 0,258 мл, 1,2 экв.) и пиридиний-4-толуолсульфонат (142 мг, 0,568 ммоль, 0,2 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью 20 мл этилацетата и промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=20/1) и получали транс-метил-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутан-1-карбоксилат в виде прозрачного масла (240 мг, 37% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 4,68-4,70 (m, 1 H), 3,85-3,91 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,39-3,44 (m, 1 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 2,41-2,49 (m, 2 H), 2,07-2,16 (m, 2 H), 1,55-1,84 (m, 6 H), 1,35 (s, 3 H).

Стадия С: транс-(3-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метанол



Раствор транс-метил-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутан-1-карбоксилата (240 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (5 мл) охлаждали до 0°C . По каплям добавляли 2,1 мл раствора LiAlH_4 (1 моль/л в THF, 2,10 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью 1 мл воды и экстрагировали с помощью DCM (5 мл $\times$ 3). Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=2/1) и получали транс-(3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метанол в виде бесцветного масла (120 мг, 57% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 4,62-4,64 (m, 1 H), 3,86-3,91 (m, 1 H), 3,56 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H), 3,37-3,42 (m, 1 H), 1,78-2,15 (m, 9 H), 1,59-1,6 (m, 2 H), 1,34 (s, 3 H).

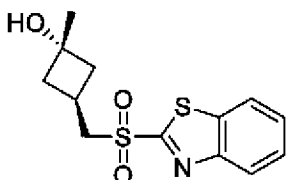
Стадия D: транс-2-(((3-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)тио)бензо[d]тиазол



транс-(3-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метанол (120 мг, 0,599 ммоль, 1 экв.), бензо[d]тиазол-2-тиол (120 мг, 0,719 ммоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (188 мг, 0,719 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в безводном THF (5 мл) и охлаждали до -78°C . Затем по каплям добавляли DIAD (145 мг, 0,142 мл, 0,719 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь

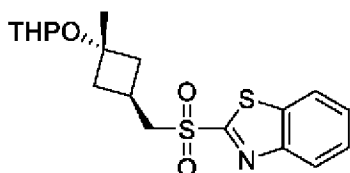
концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=10/1) и получали транс-2-(((3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)тио)бензо[d]тиазол в виде бесцветного масла (150 мг, 72% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 7,79 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J=8,0$, 0,8 Hz, 1 H), 7,34 (td, $J=8,4$, 1,2 Hz, 1 H), 7,22 (td, $J=8,0$, 1,2 Hz, 1 H), 4,55-4,64 (m, 1 H), 3,85-3,90 (m, 1 H), 3,36-3,41 (m, 3 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,01-2,18 (m, 3 H), 1,91-1,98 (m, 1 H), 1,72-1,82 (m, 1 H), 1,58-1,63 (m, 1 H), 1,42-1,46 (m, 4 H), 1,32 (s, 3 H)

Стадия Е: транс-3-((Бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)-1-метилциклобутан-1-ол



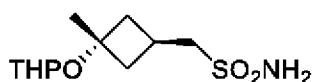
транс-2-(((3-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)тио)бензо[d]тиазол (150 мг, 0,429 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (10 мл) и частично добавляли m-CPBA (190 мг, 85% чистота, 0,944 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насыщенным раствором NaHCO_3 , рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=4/1) и получали транс-3-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)-1-метилциклобутан-1-ол в виде белого твердого вещества (100 мг, 78% выход). LC-MS: m/z 298,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Стадия F: транс-2-(((3-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)сульфонил)бензо[d]тиазол



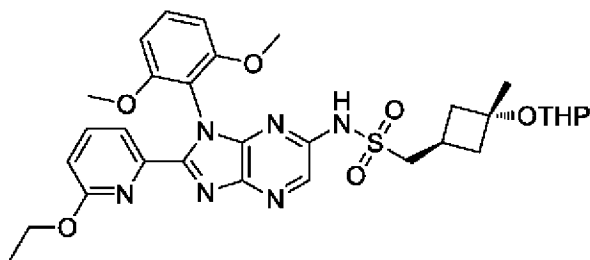
К раствору транс-3-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)-1-метилциклобутан-1-ола (420 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли дигидропиран (225 мг, 2,68 ммоль, 1,9 экв.) и PPTS (67,3 мг, 0,268 ммоль, 0,19 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=5/1) и получали транс-2-(((3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)сульфонил)бензо[d]тиазол в виде белого твердого вещества (180 мг, 34% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,15 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,51-7,60 (m, 2 H), 4,49-4,56 (m, 1 H), 3,79-3,84 (m, 1 H), 3,60 (d, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,31-3,36 (m, 1 H), 2,39-2,48 (m, 2 H), 2,05-2,14 (m, 3 H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 1,51-1,70 (m, 5 H), 1,29 (s, 3 H).

Стадия G: транс-(3-Метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метансульфонамид



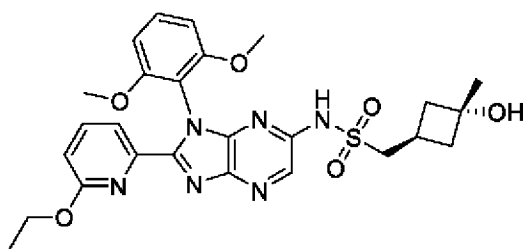
транс-2-(((3-Метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)сульфонил)бензо[d]тиазол (2,80 г, 7,34 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли K₂CO₃ (1,53 г, 11,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью H₂O (40 мл) и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Водную фазу сушили вымораживанием в вакууме и получали твердое вещество от белого до желтого цвета. Твердое вещество суспендировали в MeOH (8 мл) и добавляли K₂CO₃ (3,04 г, 22,0 ммоль, 3,0 экв.). NH₂OSO₃H (1,07 г, 9,54 ммоль, 1,3 экв.) растворяли в H₂O (7 мл) и медленно добавляли к смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем MeOH удаляли и реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=2/1) и получали транс-(3-метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метансульфонамид в виде светло-желтого масла (1,14 г, 59% выход). ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 4,55-4,64 (m, 3 H), 3,85-3,89 (m, 1 H), 3,36-3,42 (m, 1 H), 3,20 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,31-3,36 (m, 1 H), 2,08-2,26 (m, 3 H), 1,97-2,02 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,58-1,63 (m, 1 H), 1,44-1,46 (m, 4 H), 1,35 (s, 3 H).

Стадия H: транс-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-((1г, 3г)-3-метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метансульфонамид

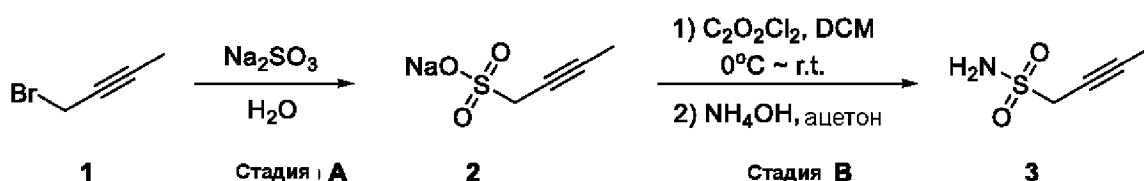


Искомое соединение получали по методике C, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием транс-(3-метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метансульфонамида. LC-MS: m/z 639,2 (M+H)⁺

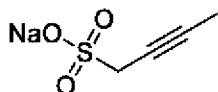
Стадия I: транс-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-((1г, 3г)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид (пример 81)



Раствор транс-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-((1r, 3r)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метансульфонамида (150 мг, 0,235 ммоль) в HCOOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной TLC (элюировали с помощью DCM/MeOH=20/1) и препаративной HPLC с обращенной фазой (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5 с добавлением 0,1% HCOOH) и получали транс-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-((1r, 3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (62,0 мг, 47% выход). ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,50 (s, 1 H), 8,13 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,69-6,72 (m, 3 H), 3,62 (s, 6 H), 3,39-3,45 (m, 4 H), 2,25-2,37 (m, 3 H), 1,76-1,85 (m, 2 H), 1,34 (s, 3 H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 555,2 (M+H)⁺

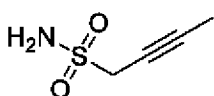


Стадия А: Бут-2-ин-1-сульфонат натрия



К раствору Na₂SO₃ (947 мг, 7,5 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (10 мл) добавляли 1-бромбут-2-ин (1,0 г, 7,5 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и выпаривали досуха при пониженном давлении и получали неочищенный бут-2-ин-1-сульфонат натрия в виде белого твердого вещества (1,95 г, неочищенный). LC-MS: m/z 156,9 (M+H)⁺

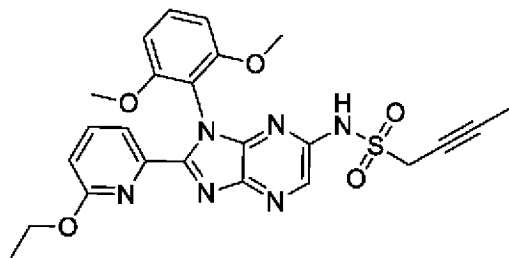
Стадия В: Бут-2-ин-1-сульфонамид



К суспензии бут-2-ин-1-сульфоната натрия (200 мг неочищенный, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли (COCl)₂ (163 мг, 1,28 ммоль, 1,7 экв.) при 0°C в атмосфере

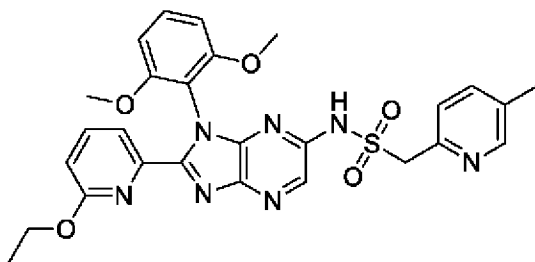
N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь добавляли к раствору NH₄OH (5 мл) в ацетоне (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в EtOAc (20 мл) в течение 5 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Новый остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) и получали бут-2-ин-1-сульфонамид в виде белого твердого вещества (58,0 мг, 57% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,04 (s, 2 H), 3,91 (q, J=2,4 Hz, 2 H), 1,84 (t, J=2,4 Hz, 3 H).

Пример 82: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)бут-2-ин-1-сульфонамид



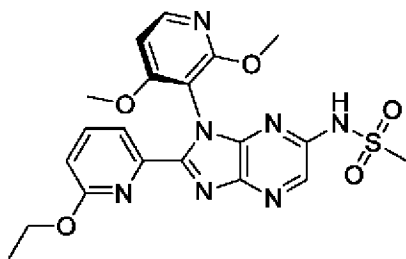
Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием бут-2-ин-1-сульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,68-6,71(m, 3H), 4,09 (q, J =2,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,43 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,71 (t, J=2,4 Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 509,2 (M+H)⁺

Пример 83: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид



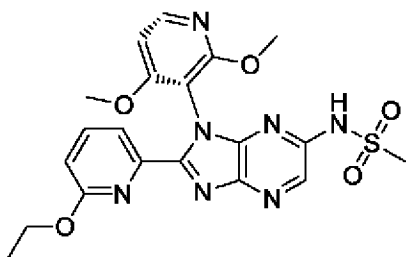
Искомое соединение получали по методике С, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием (5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамида, ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,42 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=8,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,37-7,47 (m, 2 H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,64-6,74 (m, 3H), 4,66 (s, 2 H), 3,59 (s, 6 H), 3,42 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 562,2 (M+H)⁺

Пример 84: N-(1-(2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



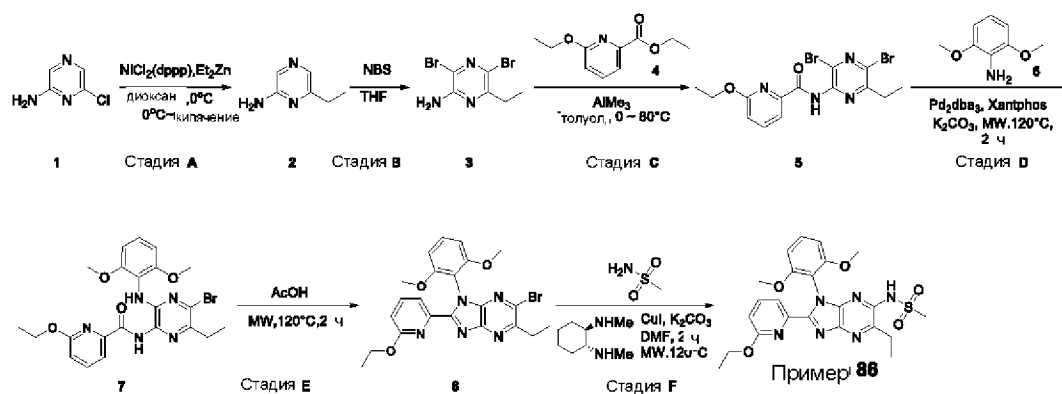
Искомое соединение являлось атропоизомером соединения примера 68, полученным хиральным разделением. Абсолютная конфигурация интерпретирована произвольно. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,53 (s, 1 H), 8,21 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,71 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,78-6,70 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,54-3,38 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 1,14 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 472,1 ($M+H$) $^+$

Пример 85: N-(1-(2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид

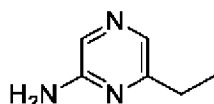


Искомое соединение являлось атропоизомером соединения примера 68, полученным хиральным разделением. Абсолютная конфигурация интерпретирована произвольно. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,56 (s, 1 H), 8,25 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,72 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,81-6,72 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,54-3,39 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 1,15 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 472,1 ($M+H$) $^+$

Методика I

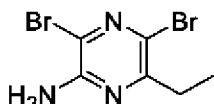


Стадия А: 6-Этилпиразин-2-амин



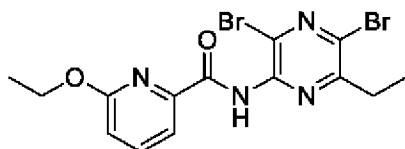
К смеси 6-хлорпипразин-2-амина (10,0 г, 77,2 ммоль, 1,0 экв.) и Ni(dppp)Cl_2 (4,18 г, 7,72 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (80 мл) при 0°C добавляли Et_2Zn (2 моль/л в гексане, 77,0 мл, 154 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью MeOH и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью $\text{PE/EtOAc}=2/1$) и получали 6-этилпипразин-2-амин в виде желтого твердого вещества. (3,57 г, 37% выход). LC-MS: m/z 124,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия В: 3,5-Дибром-6-этилпипразин-2-амин



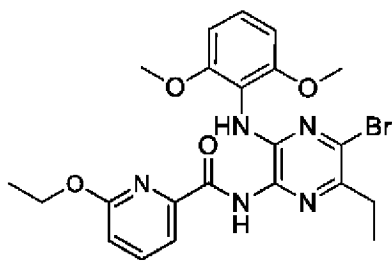
К смеси 6-этилпипразин-2-амина (3,57 г, 29,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли NBS (20,7 г, 116 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью $\text{PE/EtOAc}=20/1$) и получали искомое соединение, 3,5-дибром-6-этилпипразин-2-амин в виде желтого масла. (6,65 г, 82% выход). LC-MS: m/z 279,8, 281,8, 283,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия С: N-(3,5-Дибром-6-этилпипразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



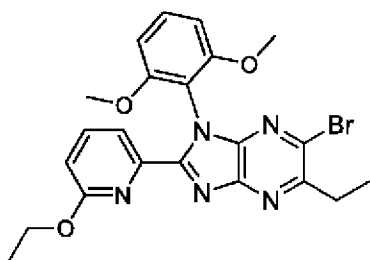
К раствору 3,5-дибром-6-этилпипразин-2-амина (6,65 г, 23,7 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 добавляли AlMe_3 (2 моль/л в толуоле, 17,8 мл, 35,5 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин и при 80°C в течение 30 мин добавляли этил-6-этоксипиколинат (6,00 г, 30,8 ммоль, 1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали с помощью DCM (200 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в MeOH (30 мл) в течение 30 мин. Смесь фильтровали и осадок на фильтре давал N-(3,5-дибром-6-этилпипразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде белого твердого вещества (7,87 г, 77% выход). LC-MS: m/z 428,5, 430,5, 432,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия D: N-(5-Бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)-6-этилпипразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



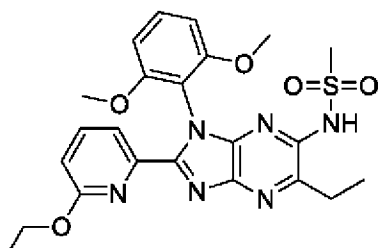
Суспензию N-(3,5-дибром-6-этилпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (1,00 г, 2,33 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (536 мг, 3,50 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (213 мг, 0,233 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (270 мг, 0,466 ммоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (805 мг, 5,83 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=20/1) и получали N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)-6-этилпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (630 мг, 54% выход). LC-MS: m/z 501,6, 503,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия E: 6-Бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



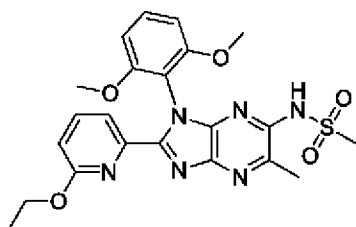
Раствор N-(5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)-6-этилпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (330 мг, 0,660 ммоль) в AcOH (12 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток промывали с помощью EtOAc/PE=1/2 и получали 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде желтого твердого вещества (520 мг, 81% выход). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS: m/z 484,0, 486,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия F: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид (пример 86)

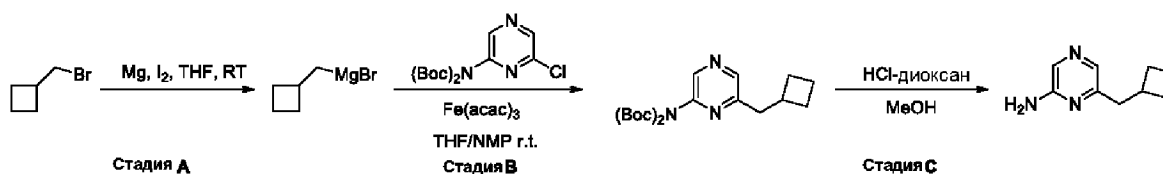


Суспензию 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (80,0 мг, 0,840 ммоль, 4,0 экв.), CuI (80,0 мг, 0,420 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (60,0 мг, 0,420 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (87,0 мг, 0,630 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали при 110°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (46,9 мг, 46% выход). ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,15 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,73-6,64 (m, 3 H), 3,61 (s, 6 H), 3,43 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,91 (q, J=7,6 Hz, 2 H), 1,45 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 1,07 (t, J=6,8 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 499,1 (M+H)⁺

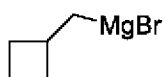
Пример 87: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике I с использованием 6-метилпиразин-2-амина вместо 6-этилпиразин-2-амина на стадии В. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,10 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=10,0 Hz, 2 H), 6,67 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 3,42 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 485,1 (M+H)⁺



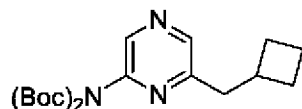
Стадия А: (Циклобутилметил)бромид магния



К раствору Mg (1,60 г, 67,5 ммоль, 1,5 экв.) и I₂ (три кусочка) в THF (40 мл) добавляли (бромметил)циклобутан (1,10 мл, 12,0 ммоль, 0,25 экв.). Смесь нагревали для иницирования реакции. Затем добавляли (бромметил)циклобутан (3,5 мл, 33 ммоль, 0,75 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без обработки.

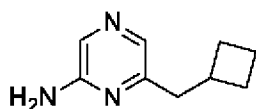
Стадия В: трет-Бутиловый эфир (6-(циклобутилметил)пиразин-2-ил)-бис-

карбаминовой кислоты



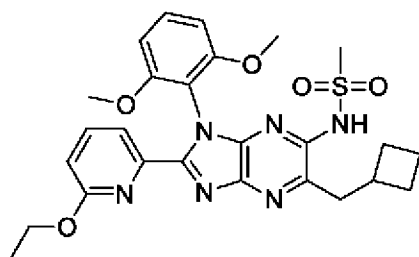
К раствору трет-бутилового эфира (6-хлорпиазин-2-ил)-бис-карбаминовой кислоты (5,00 г, 15,0 ммоль, 1 экв.) и $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (265 мг, 0,750 ммоль, 0,05 экв.) в NMP/THF (5 мл/50 мл) при 0°C добавляли раствор (циклобутилметил)бромид магния, полученный на последней стадии. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали. Органическую фазу очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=10/1) и получали трет-бутиловый эфир (6-(циклобутилметил)пиазин-2-ил)-бис-карбаминовой кислоты в виде белого твердого вещества (2,40 г, 53% выход). LC-MS: m/z 364,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Стадия С: 6-(Циклобутилметил)пиазин-2-амин

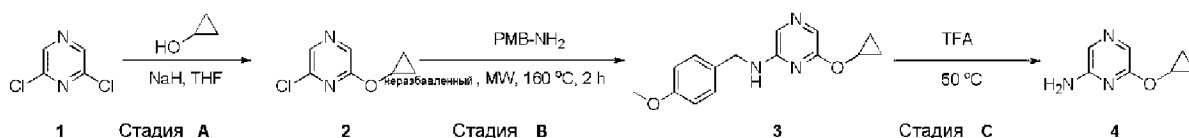


К суспензии трет-бутилового эфира (6-(циклобутилметил)пиазин-2-ил)-бис-карбаминовой кислоты (2,00 г, 7,60 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали 4 н. водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (PE/EtOAc=1/1) и получали 6-(циклобутилметил)пиазин-2-амин в виде белого твердого вещества (770 мг, 77% выход). LC-MS: m/z 164,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

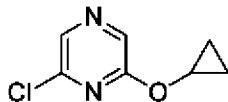
Пример 88: N-(5-(Циклобутилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике I с использованием 6-(циклобутилметил)пиазин-2-амина вместо 6-этилпиазин-2-амина на стадии В. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,12 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,66-6,69 (m, 3 H), 3,60 (s, 6 H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,92-3,02 (m, 3 H), 2,16-2,20 (m, 2 H), 1,80-1,92 (m, 4 H), 1,06 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 539,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

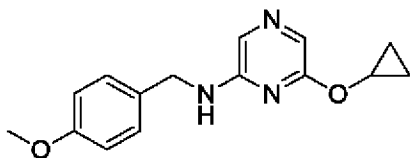


Стадия А: 2-Хлор-6-циклопропоксипиразин



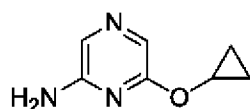
К раствору циклопропанола (3,84 г, 66,2 ммоль, 1,5 экв.) в THF (80 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 2,64 г, 66,2 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли раствор 2,6-дихлорпиразин (6,57 г, 44,1 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл ×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=20/1) и получали искомое соединение, 2-хлор-6-циклопропоксипиразин в виде белого твердого вещества (6,19 г, 82% выход). ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,11 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 4,23 (tt, J=6,4, 3,2 Hz, 1 H), 0,81-0,72 (m, 4 H). LC-MS: m/z 171,0 (M+H)⁺

Стадия В: 6-Циклопропокси-N-(4-метоксибензил)пиразин-2-амин



Раствор 2-хлор-6-циклопропоксипиразин (2,00 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) в PMBNH₂ (10 мл) помещали в герметизированную пробирку. Смесь перемешивали при 160°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, 6-циклопропокси-N-(4-метоксибензил)пиразин-2-амин в виде желтого твердого вещества (2,67 г, 83% выход). LC-MS: m/z 272,1 (M+H)⁺

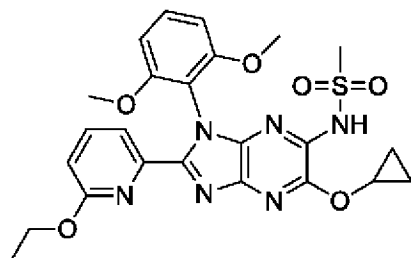
Стадия С: 6-Циклопропоксипиразин-2-амин



Раствор 6-циклопропокси-N-(4-метоксибензил)пиразин-2-амин (2,67 г, 9,90 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (50 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток повторно растворяли в DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на

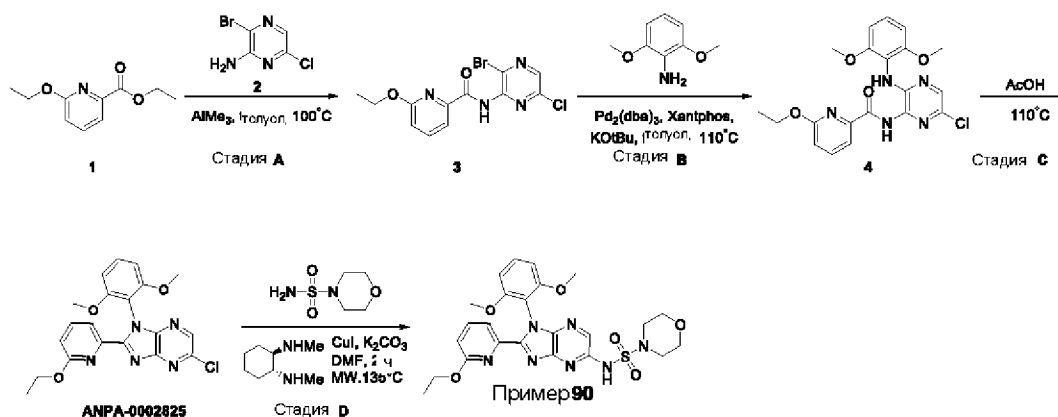
силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали искомое соединение, 6-циклопропоксипиразин-2-амин в виде желтого твердого вещества (1,46 г, 97% выход). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,48 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 4,10 (tt, $J=6,4, 3,2$ Hz, 1 H), 0,78-0,68 (m, 2 H), 0,71-0,61 (m, 2 H). LC-MS: m/z 152,1 ($M+H$) $^+$

Пример 89: N-(5-Циклопропокси-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

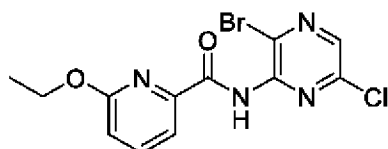


Искомое соединение получали по методике I с использованием 6-циклопропоксипиразин-2-амин вместо 6-этилпиразин-2-амин на стадии В. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,30 (s, 1H), 7,86 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,32-4,45 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 3,37 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,01 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,89-0,75 (m, 4H). LC-MS: m/z 527,2 ($M+H$) $^+$

Методика J



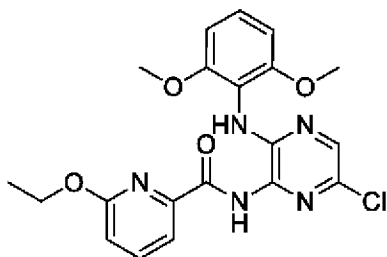
Стадия А: N-(3-Бром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Смесь этил-6-этоксипиколината (500 мг, 2,60 ммоль, 1,0 экв.) и 3-бром-6-хлорпиразин-2-амин (530 мг, 2,60 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле охлаждали до 0°C и по каплям добавляли AlMe_3 (2,0 моль/л в толуоле, 1,95 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой

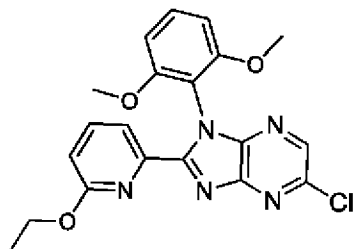
сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью $\text{PE}/\text{EtOAc}=10/1$) и получали N-(3-бром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде белого твердого вещества (500 мг, 55% выход). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,94 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,68-7,82 (m, 1 H), 7,07-7,27 (m, 1 H), 4,52 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 357,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Стадия В: N-(6-Хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Смесь N-(3-бром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (500 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (430 мг, 2,80 ммоль, 2,0 экв.), Xantphos (162 мг, 0,28 ммоль, 0,2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 мг, 0,140 ммоль, 0,1 экв.), трет-бутоксид калия (297 мг, 2,80 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью $\text{PE}/\text{EtOAc}=10/1$) и получали N-(6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде светло-желтого твердого вещества (80,0 мг, 13% выход). ^1H NMR (400 MHz, $\text{chloroform}-d$) δ : 10,11 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,77 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,13 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 4,48 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 1,46-1,52 (m, 3 H). LC-MS: m/z 429,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

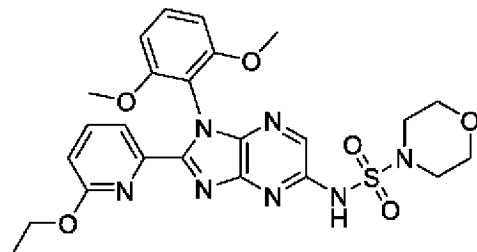
Стадия С: 5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин (ANPA-0002825)



Раствор N-(6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (280 мг, 0,560 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток промывали эфиром, фильтровали и сушили и получали искомое соединение, 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде белого твердого вещества (200 мг, 75% выход). ^1H NMR (400 MHz,

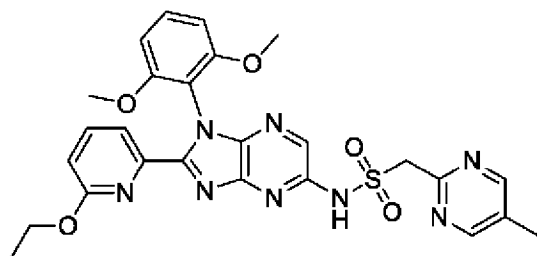
хлороформ-d) δ : 8,27 (s, 1 H), 8,13-8,20 (m, 1 H), 7,69 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,65-6,77 (m, 3 H), 3,62 (s, 6 H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,09 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 411,7 ($M+H$)⁺

Стадия D: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)морфолин-4-сульфонамид (пример 90)



Суспензию 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (42,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), морфолин-4-сульфонамида (34,0 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.), CuI (38,0 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (29,0 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (42,0 мг, 0,3 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 135°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCOOH (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 90/10) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)морфолин-4-сульфонамид в виде бледно-желтого твердого вещества (17,0 мг, 32% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,91 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,86 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,46 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 3,62-3,70 (m, 4 H), 3,58 (s, 6 H), 3,40 (q, $J=6,8$ Hz, 2 H), 3,27-3,32 (m, 4 H), 1,04 (t, $J=6,8$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 542,0 ($M+H$)⁺

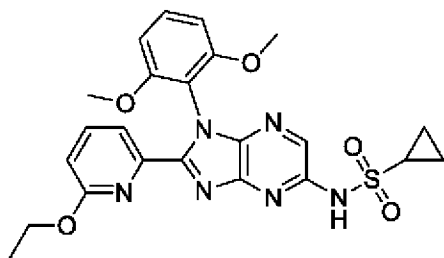
Пример 91: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид



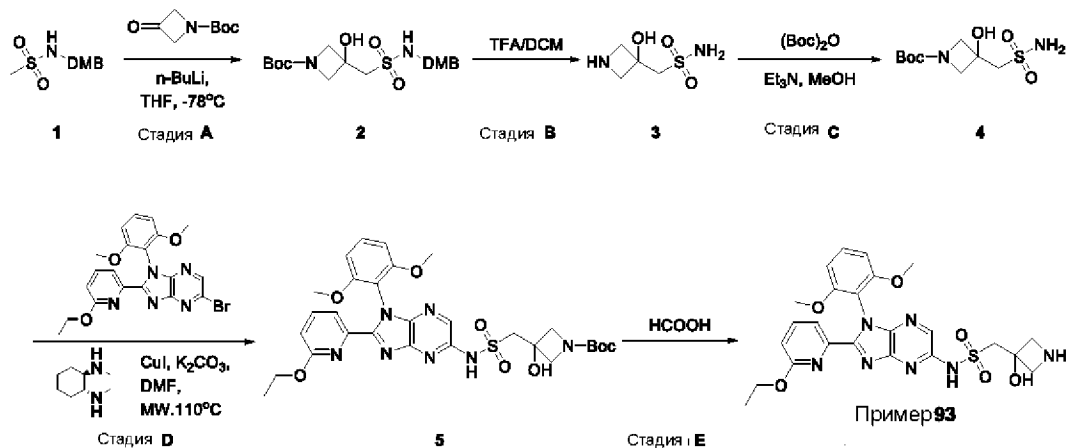
Искомое соединение получали по методике J, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамида, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11,05 (br. s, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,01 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,94 (br. s, 1 H), 7,87 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,83-6,89 (m, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 3,60 (s, 6 H), 3,40 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,04 (t, $J=6,8$

Hz, 3 H). LC-MS: m/z 563,3 (M+H)⁺

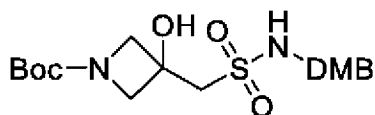
Пример 92: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)циклопропансульфонамид



Искомое соединение получали по методике J, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием циклопропансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,42 (s, 1 H), 8,12 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,67 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,68-6,72 (m, 3 H), 3,62 (s, 6 H), 3,44 (q, J=8,0 Hz, 2 H), 2,93-2,98 (m, 1 H), 1,28-1,32 (m, 2 H), 1,04-1,11 (m, 5 H). LC-MS: m/z 497,2 (M+H)⁺



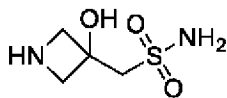
Стадия А: трет-Бутил-3-((N-(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)метил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



К раствору N-(2,4-диметоксибензил)-метансульфонамида (500 мг, 2,04 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) при -70°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли n-BuLi (2,5 мл, 2,5 моль/л в THF, 6,25 ммоль, 3,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем по каплям добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (699 мг, 4,08 ммоль, 2,0 экв.), растворенный в THF (4 мл). Через 1 ч при -70°C реакционной смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью 5 мл MeOH, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью EtOAc/PE= 2/3) и получали трет-бутил-3-((N-(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)метил)-3-

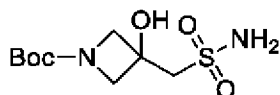
гидроксиазетидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтого твердого вещества (520 мг, 61% выход). LC-MS: m/z 417,1(M+H) +

Стадия В: (3-Гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамид



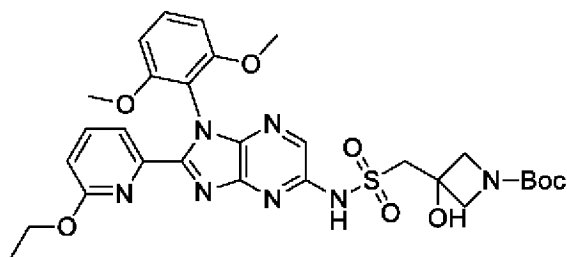
К раствору трет-бутил-3-((N-(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)метил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (470 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли трифторэтановую кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ее фильтровали и осадок на фильтре повторно растворяли в метаноле, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали соль с TFA (3-гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества (100 мг, 54% выход). LC-MS: m/z 167,0 (M+H)+

Стадия С: (3-Гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид



К раствору (3-гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамида (100 мг, 0,600 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли триэтиламин (242 мг, 2,40 ммоль, 4,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (137 мг, 0,630 ммоль, 1,05 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=40/1) и получали (3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (80,0 мг, 47% выход). LC-MS: m/z 267,1 (M+H)+

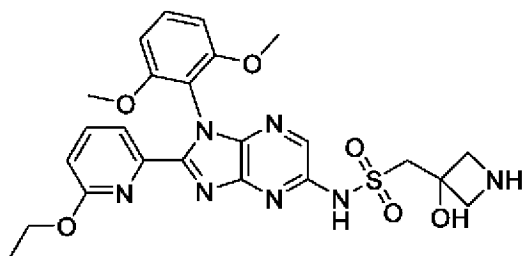
Стадия D: трет-Бутил-3-((N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)сульфамоил)метил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



Раствор (3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида (80,0 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (273 мг, 0,600 ммоль, 2,0 экв.), CuI (114 мг, 0,600 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (85,3 мг, 0,600 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (124 мг, 0,900 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 110°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), подкисляли муравьиной кислотой (2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×2). Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью

флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=40/1) и получали трет-бутил-3-((N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)сульфамоил)метил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтого твердого вещества. (70,0 мг, 36% выход). LC-MS: m/z 642,1 (M+H)+

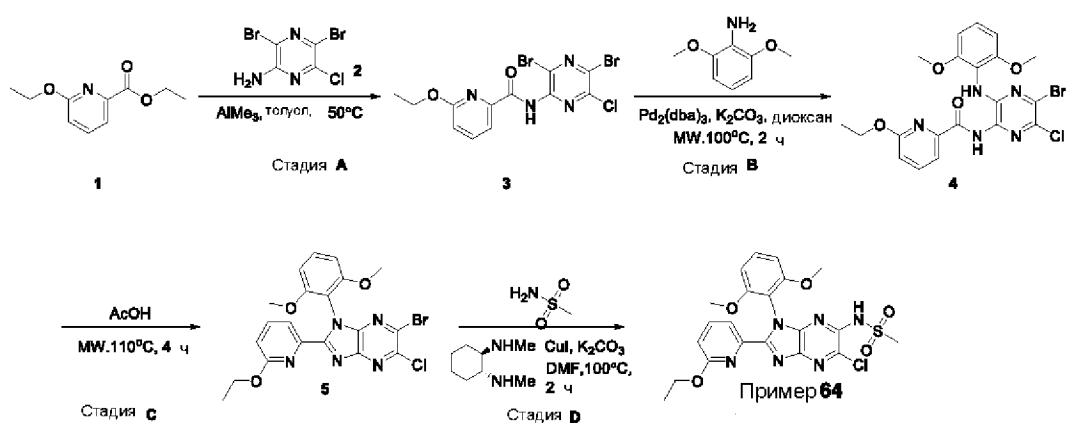
Стадия Е: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамид (пример 93)



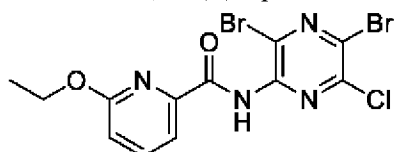
Раствор трет-бутил-3-((N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)сульфамоил)метил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,109 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Значение pH реакционной смеси устанавливали равным 7 ~ 8 гидроксидом аммония и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали

N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (20,0 мг, 34% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,89 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J=11,2 Hz, 2H), 3,79 (d, J=11,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,37 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 542,1 (M+H)+

Методика К

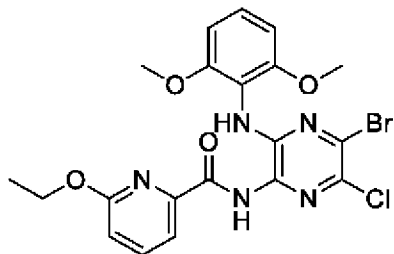


Стадия А: N-(3,5-Дибром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



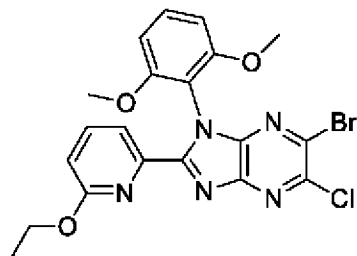
К раствору 3,5-дибром-6-хлорпиазин-2-амина (2,00 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в безводном толуоле (50 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N₂ добавляли Al(Me)₃ (2 моль/л в толуоле, 5,20 мл, 10,4 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин и при 50°C в течение 30 мин добавляли этил-6-этоксипиколинат (1,36 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (100 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (50 мл ×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток повторно диспергировали в MeOH (50 мл). Смесь фильтровали и получали искомое соединение, N-(3,5-дибром-6-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (2,30 г, 76% выход). LC-MS: m/z 434,9, 436,9, 438,9 (M+H)⁺

Стадия В: N-(5-Бром-6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(3,5-дибром-6-хлорпиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (1,00 г, 2,30 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (351 мг, 2,30 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (420 мг, 0,460 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (530 мг, 0,520 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (632 мг, 4,60 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=10/1 ~ 5/1) и получали N-(5-бром-6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (480 мг, 41% выход). LC-MS: m/z 508,0, 510,0 (M+H)⁺

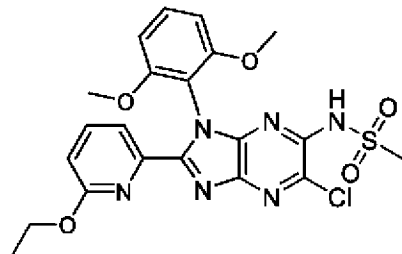
Стадия С: 6-Бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин



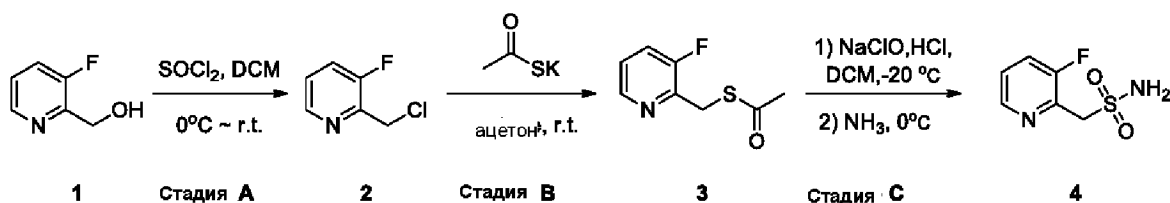
Раствор N-(5-бром-6-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиазин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (400 мг, 0,780 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 110°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 4 ч. Смесь охлаждали до

комнатной температуры и осадок отфильтровывали и получали искомое соединение, 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин в виде желтого твердого вещества (220 мг, 57% выход). LC-MS: m/z 490,0, 492,0 (M+H)+

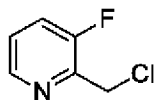
Стадия D: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид (пример 64)



Суспензию 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина (200 мг, 0,410 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (38,0 мг, 0,410 ммоль, 1,0 экв.), CuI (155 мг, 0,820 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (116 мг, 0,820 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (168 мг, 1,23 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли 1 н. раствором HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии и получали N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (120 мг, 59% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,69 (br. s, 1 H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,83-6,87 (m, 3 H), 3,57 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 505,0 (M+H)+



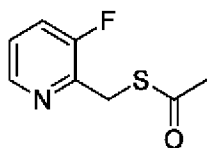
Стадия А: 2-(Хлорметил)-3-фторпиридин



К раствору (3-фторпиридин-2-ил)метанола (1,80 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (2,50 мл, 35,0 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=5/1) и получали 2-(хлорметил)-3-фторпиридин (1,33 г, 66% выход).

LC-MS: m/z 146,0, 148,0 (M+H)+

Стадия В: S-((3-Фторпиридин-2-ил)метил)этантiaoат



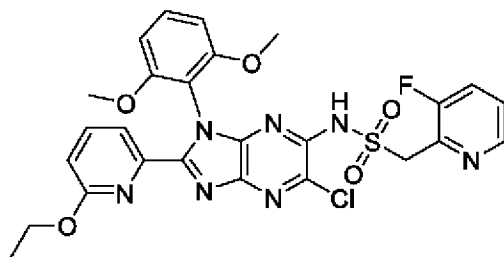
К раствору 2-(хлорметил)-3-фторпиридина (1,00 г, 6,70 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (20 мл) добавляли этантиоат калия (918 мг, 8,00 ммоль, 1,2 экв.) одной порцией. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через короткую колонку с силикагелем. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=5/1) и получали S-((3-фторпиридин-2-ил)метил)этантiaoат (1,00 г, 81% выход). LC-MS: m/z 186,0 (M+H)+

Стадия С: (3-Фторпиридин-2-ил)метансульфонамид



Гипохлорит натрия (9% водный раствор) (12,0 мл, 16,2 ммоль, 6,0 экв.) при энергичном перемешивании по каплям добавляли к раствору S-((3-фторпиридин-2-ил)метил)этантiaoата (500 мг, 2,70 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (17 мл) и 1 н. раствору HCl (16,2 мл, 16,2 ммоль, 6,0 экв.) при -20°C. После завершения добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Затем NH3 (газ) пропускали через смесь при -20°C в течение 10 мин. Смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=25/1) и получали (3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (250 мг, 49% выход). LC-MS: m/z 191,0 (M+H)+

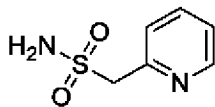
Пример 94: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием (3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,97 (s, 1 H), 8,39 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,89 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 6,84-

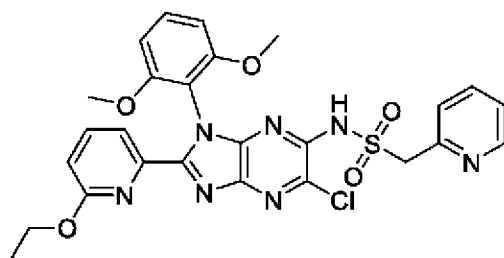
6,87 (m, 3 H), 4,89 (s, 2 H), 3,56 (s, 6 H), 3,40 (q, J=8,0 Hz, 2 H), 1,02 (t, J=8,0 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 600,1 (M+H)+

Пиридин-2-илметансульфонамид



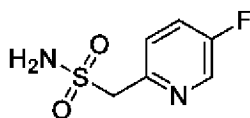
Пиридин-2-илметансульфонамид получали в соответствии с получением (3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида с использованием 2-(хлорметил)пиридина на стадии А. LC-MS: m/z 173,0 (M+H)+

Пример 95: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(пиридин-2-ил)метансульфонамид



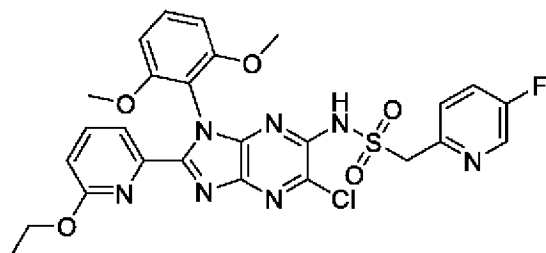
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием пиридин-2-илметансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,51 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,86 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,76-7,72 (m, 1 H), 7,46 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 7,08 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,82-6,87 (m, 3 H), 4,71 (s, 2 H), 3,55 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 582,1 (M+H)+

(5-Фторпиридин-2-ил)метансульфонамид



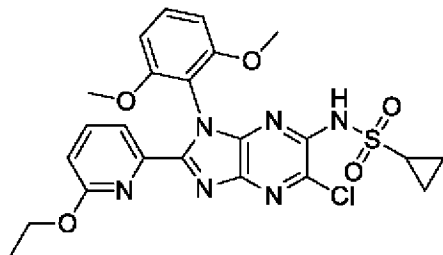
(5-Фторпиридин-2-ил)метансульфонамид получали в соответствии с получением (3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида с использованием (5-фторпиридин-2-ил)метанола на стадии А. LC-MS: m/z 191,0 (M+H)+

Пример 96: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид



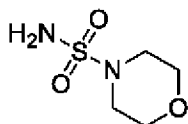
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием (3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,91 (s, 1 H), 8,53 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,88 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,48 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=12,0, 4,0$ Hz, 1 H), 6,85-6,89 (m, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 3,57 (s, 6 H), 3,40 (q, $J=8,0$ Hz, 2 H), 1,02 (t, $J=8,0$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 600,1 ($M+H$) $^+$

Пример 97: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)циклопропансульфонамид



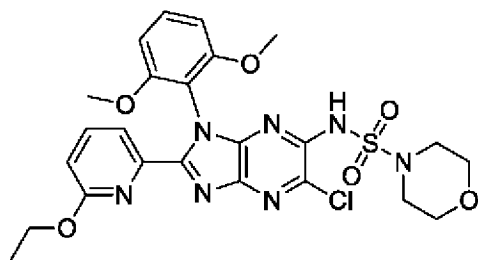
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием циклопропансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,66 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,87 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,48 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,85-6,89 (m, 3 H), 3,57 (s, 6 H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,71-2,76 (m, 1 H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 0,91-0,95 (m, 2 H), 0,81-0,85 (m, 2 H). LC-MS: m/z 531,1 ($M+H$) $^+$

Морфолин-4-сульфонамид



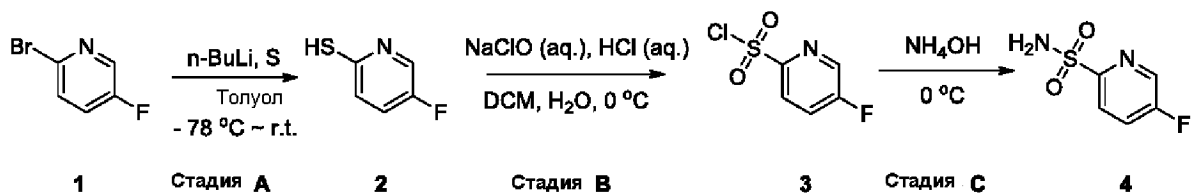
Искомое соединение получали в соответствии с получением пирролидин-1-сульфонамида с использованием морфолина. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,82 (s, 2 H), 3,61-3,68 (m, 4 H), 2,89-2,94 (m, 4 H).

Пример 98: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)морфолин-4-сульфонамид

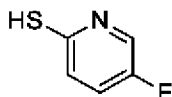


Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием морфолин-4-сульфонамида. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,60 (s, 1 H), 7,99 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,48-6,89 (m, 3 H), 3,60 (s, 6 H), 3,35-3,42 (m, 6 H), 2,90 (t, J=4,4 Hz, 4 H), 1,02 (t, J=6,8 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 576,1, 578,2 (M+H)⁺

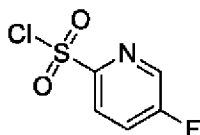


Стадия А: 5-Фторпиридин-2-тиол



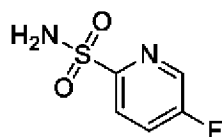
Раствор 2-бром-5-фторпиридина (3,00 г, 17,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном толуоле (2 мл) по каплям добавляли к раствору n-BuLi (7,48 мл, 2,5 моль/л в гексане, 18,7 ммоль, 1,1 экв.) в безводном толуоле (38 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при -78°C. К раствору добавляли порошкообразную серу (0,550 г, 17,0 ммоль, 1,0 экв.) и затем полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию останавливали с помощью H₂O (1 мл) и с помощью HCl (1 н.) устанавливали pH 3,0. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (25 мл ×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=2/1) и получали искомое соединение, 5-фторпиридин-2-тиол в виде желтого твердого вещества (700 мг, 32% выход). LC-MS: m/z 130,0 (M+H)⁺

Стадия В: 5-Фторпиридин-2-сульфонилхлорид



Гипохлорит натрия (9% водный раствор) (10 мл, 20,1 ммоль, 3,7 экв.) при быстром перемешивании по каплям добавляли к раствору 5-фторпиридин-2-тиолаа (0,700 г, 5,40 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) и 1 н. раствору HCl (20,1 мл, 20,1 ммоль, 3,7 экв.) при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Органический слой отделяли и использовали без обработки на следующей стадии.

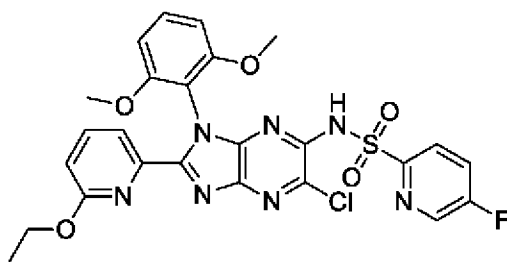
Стадия С: 5-Фторпиридин-2-сульфонамид



Раствор 5-фторпиридин-2-сульфонилхлорида в DCM (20 мл) добавляли к NH₄OH

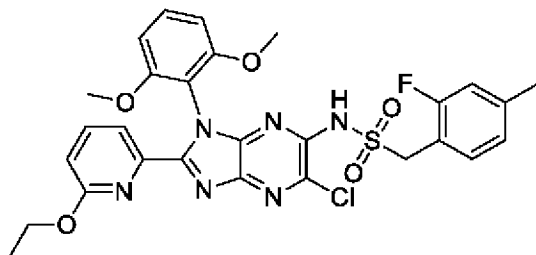
(водный раствор, 34%, 15 мл) при 0°C и смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали 5-фторпиридин-2-сульфонамид в виде оранжевого твердого вещества (170 мг, 18% выход за две стадии). LC-MS: m/z 177,0 (M+H)+

Пример 99: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-5-фторпиридин-2-сульфонамид



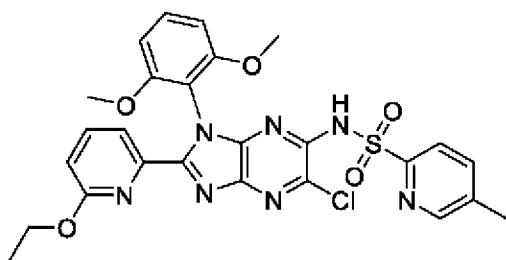
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием 5-фторпиридин-2-сульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,57 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,83 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,58 (m, 3 H), 6,84 (dd, J=10,0, 8,4 Hz, 3 H), 3,51 (s, 6 H), 3,33 (q, J=7,2 Hz, 3 H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 586,1 (M+H)+

Пример 100: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(2-фтор-4-метилфенил)метансульфонамид



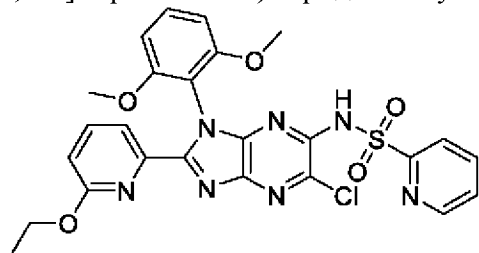
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием (2-фтор-4-метилфенил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,92 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=7,2, 0,4 Hz, 1 H), 7,89 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,48 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 6,97-7,00 (m, 2 H), 6,88 (d, J=8,4, 2 H), 6,87 (dd, J=8,0, 0,4 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,57 (s, 6 H), 3,40 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 613,1 (M+H)+

Пример 101: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-5-метилпиридин-2-сульфонамид

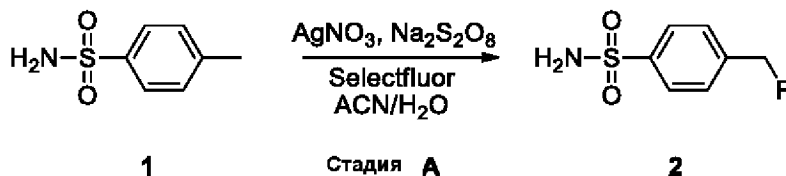


Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием 5-метилпиридин-2-сульфонамида. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,60 (br. s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,50 (s, 6 H), 3,34 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,01 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 582,1 (M+H)+

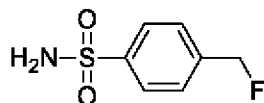
Пример 102: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием пиридин-2-сульфонамида. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,66 (s, 1 H), 8,36-8,61 (m, 1 H), 7,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,80 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,40 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,50 (s, 6 H), 3,33 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,00 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 568,1 (M+H)+



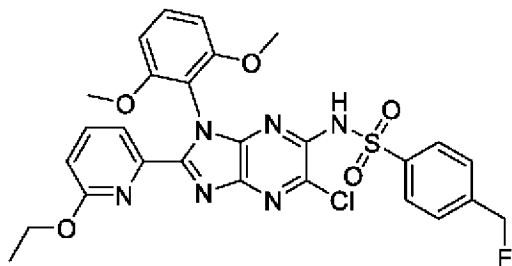
Стадия А: 4-(Фторметил)бензолсульфонамид



Смесь 4-метилбензолсульфонамида (1,71 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.), AgNO_3 (340 мг, 2,00 ммоль, 0,2 экв.), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (11,9 г, 50,0 ммоль, 5 экв.) и Selectfluor (14,2 г, 40,0 ммоль, 4 экв.) в CH_3CN (75 мл) и H_2O (75 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч в атмосфере

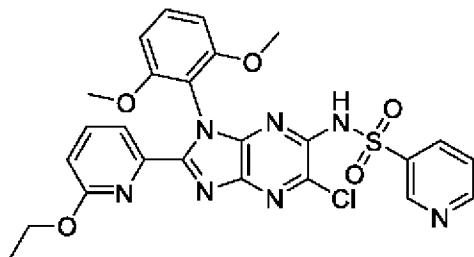
N₂. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/Et₃N=100/1) и получали искомое соединение, 4-(фторметил)бензолсульфонамид в виде желтого твердого вещества (0,61 г, чистота 84%, 27% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,91-7,83 (m, 2 H), 7,63-7,55 (m, 2 H), 7,40 (s, 2 H), 5,52 (d, J=47,2 Hz, 2 H). LC-MS: m/z 190,0 (M+H)+

Пример 103: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-4-(фторметил)бензолсульфонамид



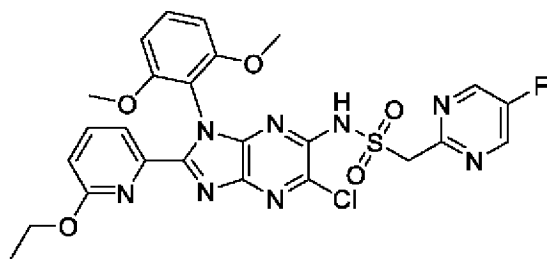
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием 4-(фторметил)бензолсульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,25 (s, 1 H), 7,92 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,83 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,68-7,52 (m, 3 H), 7,27 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 5,47 (d, J=48,0 Hz, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,38 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 599,1 (M+H) +

Пример 104: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)пиридин-3-сульфонамид

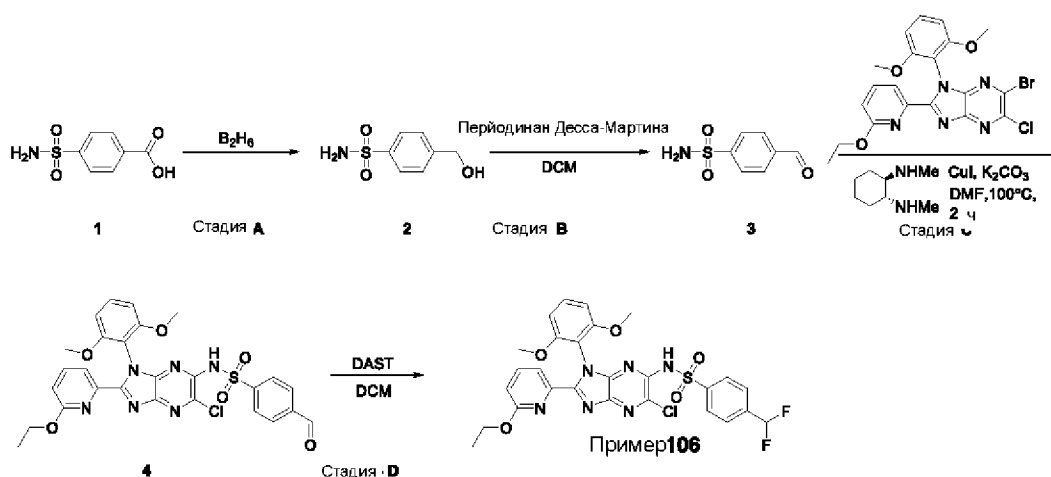


Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием пиридин-3-сульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,76-8,84 (m, 1 H), 8,64-8,75 (m, 1 H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,85 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,79 (dt, J=8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,21-7,33 (m, 1 H), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,84 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,56 (s, 6 H), 3,38 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 568,2 (M+H)+

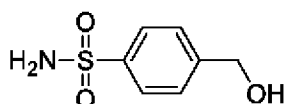
Пример 105: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (5-фторпиримидин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,55 (s, 2 H), 8,06 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,59 (s, 6 H), 3,42 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,06 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 601,1 ($M+H$) $^+$



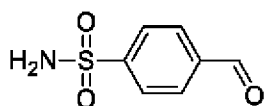
Стадия А: 4-(Гидроксиметил)бензолсульфонамид



К раствору 4-сульфамойлбензойной кислоты (5,00 г, 25,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (250 мл) по каплям добавляли B_2H_6 (100 мл, 1 моль/л в THF, 100 ммоль, 4 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C . Смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 18 ч, затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 50 мл MeOH. После кипячения с обратным холодильником в течение 1 ч к раствору добавляли 2 моль/л HCl (50 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=100/8) и получали 4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид в виде белого твердого вещества (3,12 г, 67% выход). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,77 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,29 (s, 2 H), 5,37 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H), 4,57 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H). LC-

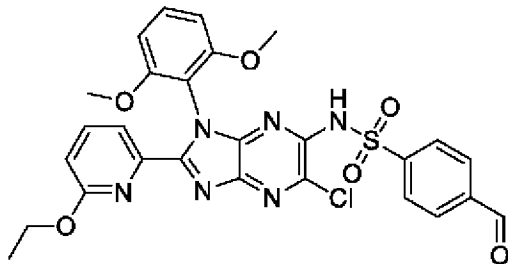
MS: m/z 188,0 (M+H)⁺

Стадия В: 4-Формилбензолсульфонамид



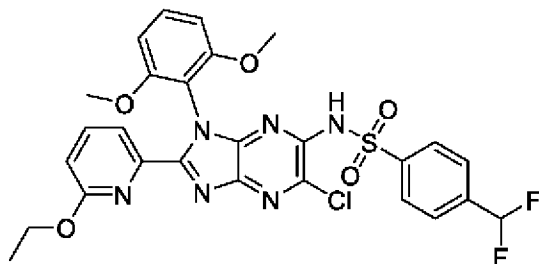
Смесь 4-(гидроксиметил)бензолсульфонамида (1,00 г, 5,35 ммоль, 1,0 экв.) и перйодинана Десса-Мартин (3,40 г, 8,02 ммоль, 1,5 экв.) в CH₃CN (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем добавляли водный раствор NaHCO₃ и водный раствор Na₂S₂O₃. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали 4-формилбензолсульфонамид в виде белого твердого вещества (820 мг, 83% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,10 (s, 1 H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,60 (s, 2 H). LC-MS: m/z 186,0 (M+H)⁺

Стадия С: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-4-формилбензолсульфонамид



N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-4-формилбензолсульфонамид получали по методике К, стадия D, с использованием 4-формилбензолсульфонамида. LC-MS: m/z 595,1 (M+H)⁺

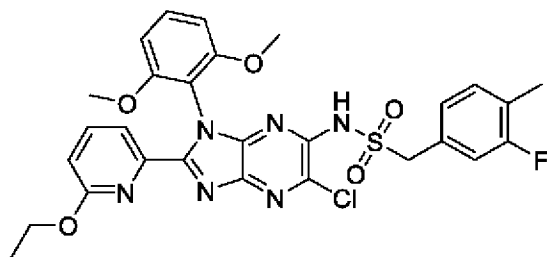
Пример 106: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-4-(диформетил)бензолсульфонамид



DAST ($5,60 \times 10^{-6}$ л, 0,042 ммоль, 2,5 экв.) при перемешивании добавляли к раствору N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)-4-формилбензолсульфонамида (10,0 мг, 0,017 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) при -78°C. Затем охлаждающую баню удаляли. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли еще порцию DAST ($5,60 \times 10^{-6}$ л, 0,042 ммоль, 2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью

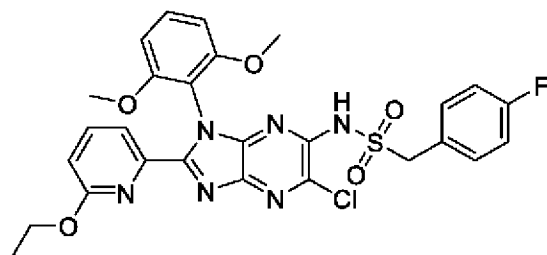
препаративной HPLC (элюировали с помощью элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5) и получали N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-(дифторметил)бензолсульфонамид в виде желтого твердого вещества (2,5 мг, 24% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1 H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,84 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,73-7,53 (m, 3 H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,10 (t, J=55,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,53 (s, 6 H), 3,40 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 617,1 (M+H) +

Пример 107: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(3-фтор-4-метилфенил)метансульфонамид



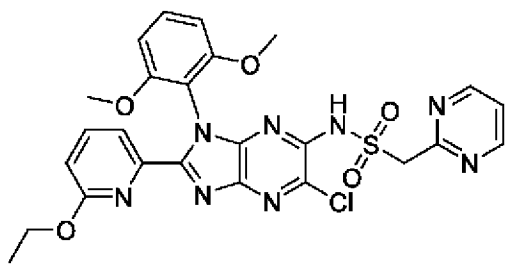
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (3-фтор-4-метилфенил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,00 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,92-7,86 (m, 1 H), 7,49 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,04-6,67 (m, 5 H), 4,58 (s, 2 H), 3,59 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 613,1 (M+H)+

Пример 108: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(4-фторфенил)метансульфонамид



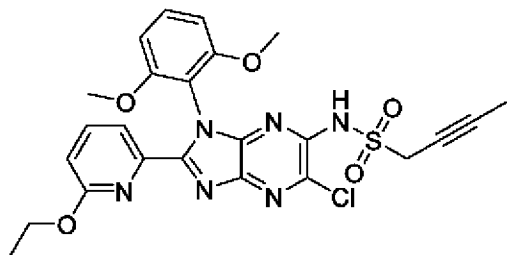
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (4-фторфенил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,12 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,70 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,42 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,08-7,15 (m, 2 H), 6,96-7,03 (m, 2 H), 6,67-6,76 (m, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 3,63 (s, 6 H), 3,43 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 599,1 (M+H)+

Пример 109: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид



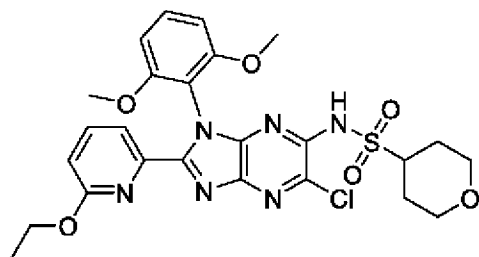
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием пиримидин-2-илметансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,70 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H), 8,06 (dd, $J=7,6$, 0,8 Hz, 1 H), 7,68 (td, $J=7,6$, 0,8 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,36 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,25-7,26 (m, 1 H), 6,70 (dd, $J=8,4$, 0,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,59 (s, 6 H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,06 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 583,1 (M+H)+

Пример 110: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)бут-2-ин-1-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием бут-2-ин-1-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11,20 (br. s, 1H), 7,96 (dd, $J=7,2$, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 3H), 4,30 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 3,58 (s, 6H), 3,41 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,79 (t, $J=2,0$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 543,2 (M+H)+

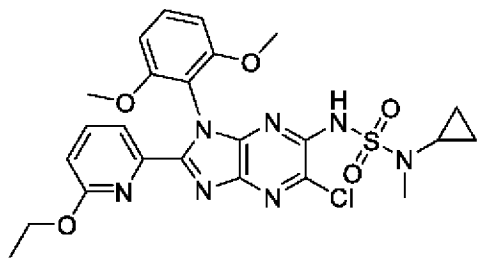
Пример 111: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина с использованием тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,11 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,69 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,66-6,76 (m, 3 H), 3,95-4,04 (m, 2 H), 3,74-3,86

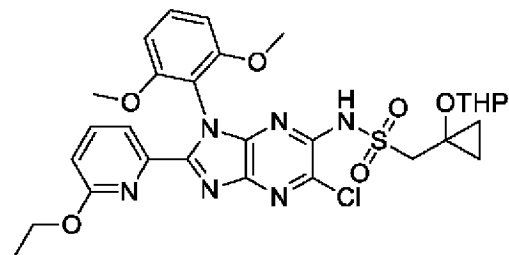
(m, 1 H), 3,63 (s, 6 H), 3,42 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,04 (td, J=11,2, 3,2 Hz, 2 H), 1,81-1,98 (m, 4 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 575,1 (M+H)+

Пример 112: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил) -N'-метил-N'-циклопропилсульфамид



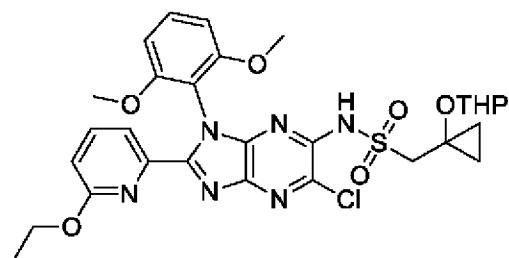
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина с использованием N-метил-N-циклопропилсульфамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1 H), 7,98 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,86 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,43 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 2 H и 1 H), 3,59 (s, 6 H), 3,36 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,24-2,31 (m, 1 H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 0,48-0,58 (m, 2 H), 0,30-0,40 (m, 2H). LC-MS: m/z 560,2 (M+H) +

N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид



N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамид получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозина с использованием 1-(1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метансульфонамида. LC-MS: m/z 645,2 (M+H)+

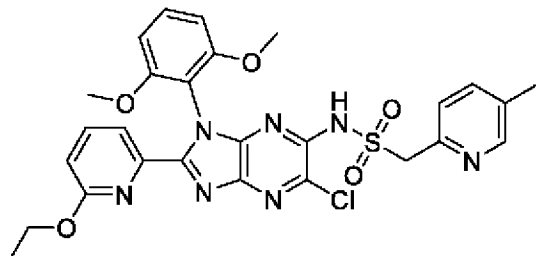
Пример 113: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии со стадией I синтеза примера 81. ¹H

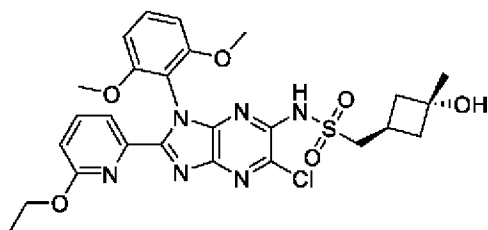
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,47 (br. s, 1 H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,85 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,81-6,86 (m, 3 H), 5,32 (br. s, 1 H), 3,57 (s, 6 H), 3,46 (s, 2 H), 3,37 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 0,59 (t, J=4,8 Hz, 2 H), 0,33-0,36 (m, 2 H). LC-MS: m/z 561,0 (M+H)+

Пример 114: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид



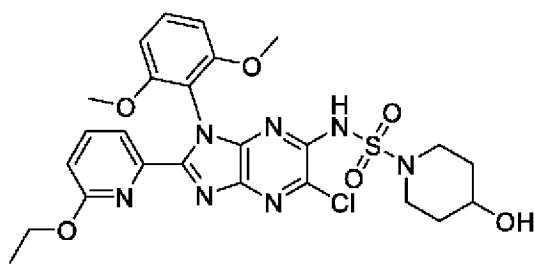
Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,86 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 7,96 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,88 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,44 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 3H), 4,87 (s, 2 H), 3,51 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 597,1 (M+H)+

Пример 115: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-((1r, 3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид

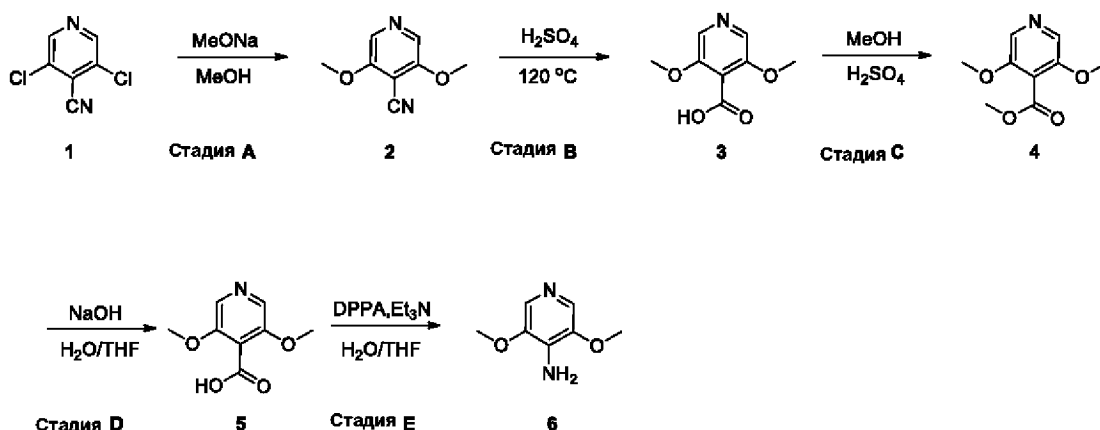


Искомое соединение получали в соответствии с примером 81 с использованием 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина на стадии H. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,09 (dd, J=7,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,69-6,72 (m, 3 H), 3,63 (s, 6 H), 3,54 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,42 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,22-2,33 (m, 3 H), 1,65-1,71 (m, 2 H), 1,35 (s, 3 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 589,1 (M+H)+

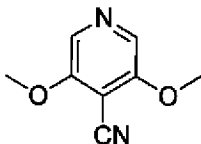
Пример 116: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием 4-гидроксипиперидин-1-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,13 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,37 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,60-3,64 (m, 7 H), 3,40 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,28-3,36 (m, 2 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 1,68-1,71 (m, 2 H), 1,39-1,48 (m, 2 H), 1,07 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 589,9 (M+H)+

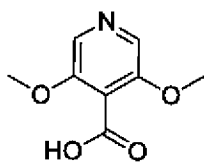


Стадия А: 3,5-Диметоксиизоникотинитрил



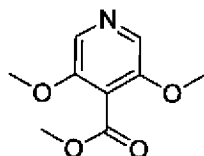
К раствору 3,5-дихлоризоникотинитрила (10,0 г, 57,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли MeONa (43,0 мл, 5,4 моль/л в MeOH, 231 ммоль, 4,0 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию останавливали путем добавления H_2O (5 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток промывали с помощью H_2O , сушили в вакууме и получали искомое соединение, 3,5-диметоксиизоникотинитрил в виде белого твердого вещества (8,88 г, 94% выход). LC-MS: m/z 165,1 (M+H)+

Стадия В: 3,5-Диметоксиизоникотиновая кислота



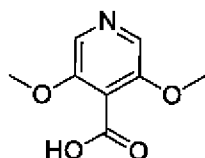
Раствор 3,5-диметоксиизоникотинитрила (8,88 г, 54,1 ммоль, 1,0 экв.) в H₂SO₄ (8 моль/л в H₂O, 120 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Полученную смесь использовали на следующей стадии без обработки. LC-MS: m/z 184,1 (M+H)⁺

Стадия С: Метил-3,5-диметоксиизоникотинат



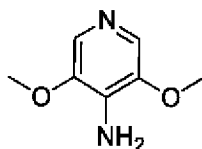
MeOH (50 мл) добавляли к раствору, полученному на стадии В. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Значение pH смеси устанавливали равным 8–1 н. водным раствором NaOH. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали метил-3,5-диметоксиизоникотинат в виде белого твердого вещества (5,50 г, 52% выход за две стадии). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,20 (s, 2 H), 3,90 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H). LC-MS: m/z 198,1 (M+H)⁺

Стадия D: 3,5-Диметоксиизоникотиновая кислота



К раствору метил-3,5-диметоксиизоникотината (5,50 г, 28,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) и H₂O (10 мл) добавляли NaOH (2,24 г, 56,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли 10 мл раствора HCl (5,6 моль/л в H₂O, 56,0 ммоль, 2,0 экв.) и затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без обработки. LC-MS: m/z 184,1 (M+H)⁺

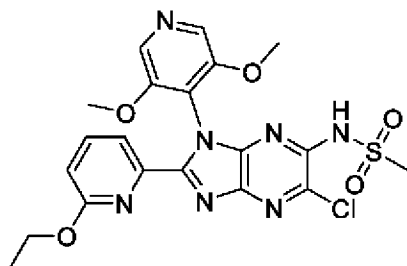
Стадия E: 3,5-Диметоксипиридин-4-амин



К раствору 3,5-диметоксиизоникотиновой кислоты (5,12 г, 28,0 ммоль, 1 экв.) в 50 мл THF добавляли Et₃N (12,7 г, 126 ммоль, 17,4 мл, 4,5 экв.) и DPPA (11,6 г, 42,0 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере N₂ и

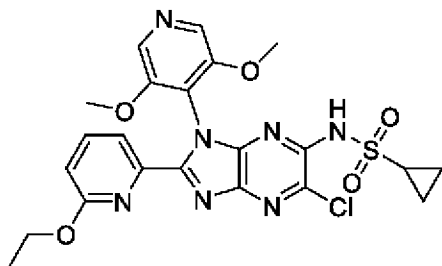
затем добавляли H₂O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=20/1) и получали 3,5-диметоксипиридин-4-амин в виде белого твердого вещества (2,46 г, 57% выход за две стадии). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,76 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 3,82 (s, 6 H). LC-MS: m/z 155,1 (M+H)+

Пример 117: N-(5-Хлор-1-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид



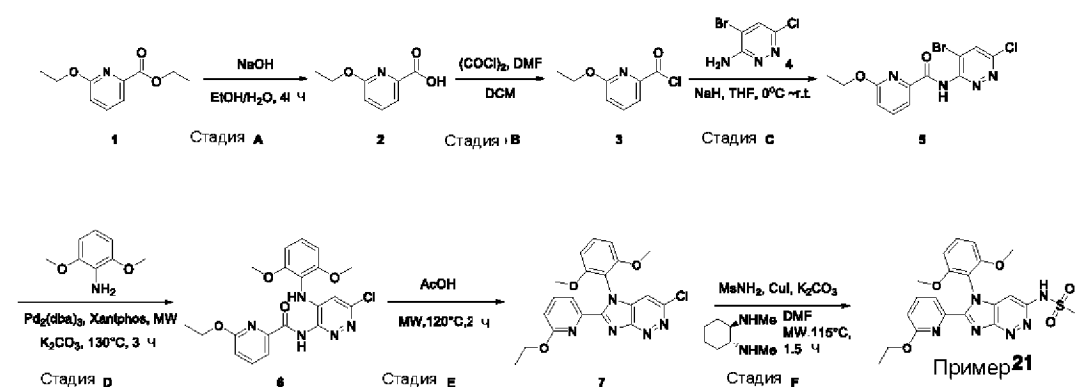
Искомое соединение получали по методике К, стадия В, с использованием в качестве исходного вещества N-(3,5-дибром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием 3,5-диметоксипиридин-4-амина. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,21 (s, 2 H), 8,10 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,72 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 6,75 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 3,76 (s, 6 H), 3,36 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 1,10 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 506,1 (M+H)+

Пример 118: N-(5-Хлор-1-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)циклопропансульфонамид

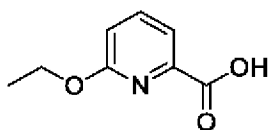


Искомое соединение получали по методике К, с использованием в качестве исходного вещества N-(3,5-дибром-6-хлорпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида с использованием 3,5-диметоксипиридин-4-амина на стадии В и циклопропансульфонамида на стадии D. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,20 (s, 2 H), 8,11 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,75 (s, 6 H), 3,36 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,69 (tt, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H), 1,21 (dd, J=4,8, 2,4 Hz, 2 H), 1,11 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 0,88 (h, J=5,6 Hz, 2 H). LC-MS: m/z 532,1 (M+H) +

Методика L

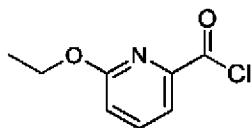


Стадия А: 6-Этоксипиколиновая кислота



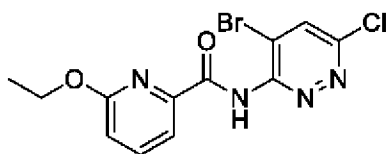
К раствору этил-6-этоксипиколината (2,60 г, 13,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (1 моль/л, 40,0 мл, 40,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 н. водным раствором HCl до pH=2 и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение, 6-этоксипиколиновую кислоту в виде белого твердого вещества (2,20 г, 100% выход).

Стадия В: 6-Этоксипиколиноилхлорид



К раствору 6-этоксипиколиновой кислоты (20,0 г, 120 ммоль, 1,0 экв.) и C₂O₂Cl₂ (23,3 г, 180 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (100 мл) по каплям добавляли 6 капель DMF при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и получали неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без обработки.

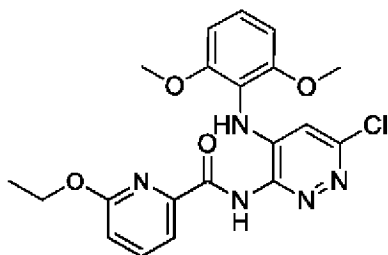
Стадия С: N-(4-Бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид



К раствору 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (25,1 г, 120 ммоль, 1,0 экв.) в THF (200 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (14,4 г, 360 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 6-Этоксипиколиноилхлорид (22,2 г, 120 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) по каплям

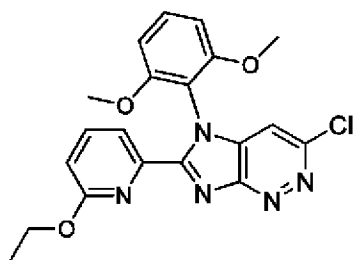
добавляли к указанной выше смеси при 0°C и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали с помощью DCM (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид в виде белого твердого вещества (29,5 г, 69% выход). LC-MS: m/z 356,9, 358,9 (M+H)⁺

Стадия D: N-(6-Хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (1,07 г, 3,00 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (688 мг, 4,50 ммоль, 1,5 экв.), Pd₂(dba)₃ (275 мг, 0,300 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (695 мг, 1,20 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (828 мг, 6,0 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=3/1) и получали N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пирозин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (800 мг, 62% выход). LC-MS: m/z 430,1 (M+H)⁺

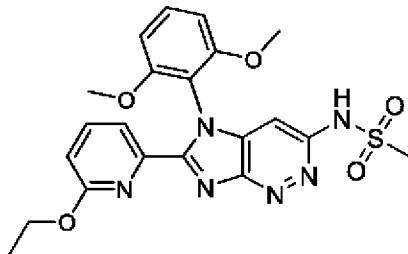
Стадия E: Хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин



Раствор N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (110 мг, 0,250 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, светло-желтый осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc/PE=1/2 (5 мл×2) и получали хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин в виде светло-желтого твердого вещества (70,0 мг, 67% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,05 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1

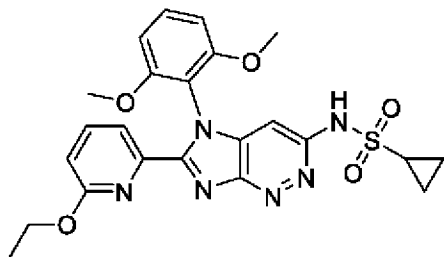
H), 7,93 (dd, J=8,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,50 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,93 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 3,60 (s, 6 H), 3,40 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,04 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 412,1 (M+H)+

Стадия F: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид (пример 21)



Суспензию хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина (48,0 мг, 0,120 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (22,0 мг, 0,230 ммоль, 2,0 экв.), CuI (44,0 мг, 0,230 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (33,0 мг, 0,230 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (49,7 мг, 0,36 ммоль, 3 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Раствор реакционной смеси разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=100/1) и получали N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (30,0 мг, 55% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,78 (s, 1 H), 8,01 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,91 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,85-6,97 (m, 4 H), 3,61 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 471,1 (M+H)+

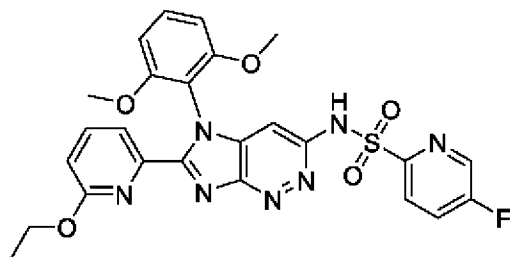
Пример 119: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)циклопропансульфонамид



Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием циклопропансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,11 (dd, J=7,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J=8,4, 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,77 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H), 6,66 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 3,64 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 2,55-2,59 (m, 1 H), 1,19-1,21 (m, 2 H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 0,95-

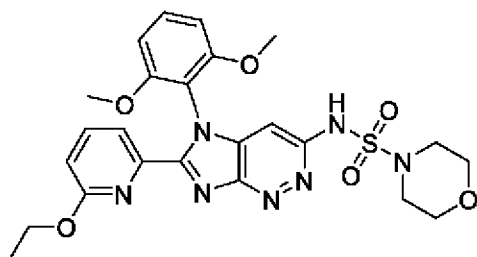
0,98 (m, 2 H). LC-MS: m/z 497,1 (M+H)+

Пример 120: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-5-фторпиридин-2-сульфонамид



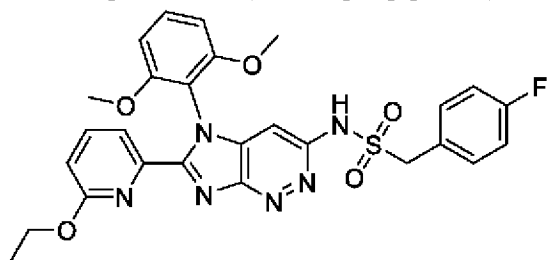
Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием 5-фторпиридин-2-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,13-8,83 (m, 2 H), 8,11 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,73 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,57 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,80-6,93 (m, 1 H), 6,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 3,63 (s, 6 H), 3,38 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,07 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 552,1 (M+H)+

Пример 121: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)морфолин-4-сульфонамид



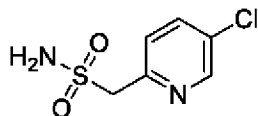
Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием морфолин-4-сульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 11,89 (br. s, 1 H), 8,09 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,71 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 3,73 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H), 3,65 (s, 6 H), 3,38 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,20 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 542,2 (M+H)+

Пример 122: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(4-фторфенил)метансульфонамид



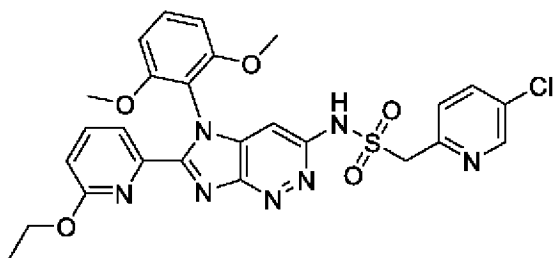
Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием (4-фторфенил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,99 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,05 (br. s, 2 H), 6,95-6,86 (m, 3 H), 6,77 (br. s, 1 H), 4,59 (br. s, 2 H), 3,60 (s, 6 H), 3,38 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 565,1(M+H)+

(5-Хлорпиридин-2-ил)метансульфонамид



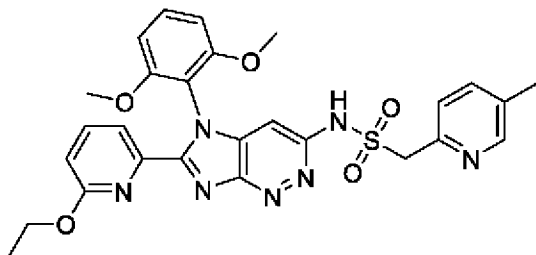
5-Хлорпиридин-2-ил)метансульфонамид получали в соответствии с получением (3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида с использованием (5-хлорпиридин-2-ил)метанола на стадии А. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,61 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=8,0$ Hz, 2,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H). LC-MS: m/z 207,0 (M+H)+

Пример 123: 1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием (5-хлорпиридин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ- d) δ : 8,43 (s, 1 H), 8,08 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,71 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 6,66 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,65 (s, 6 H), 3,40 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 582,2 (M+H)+

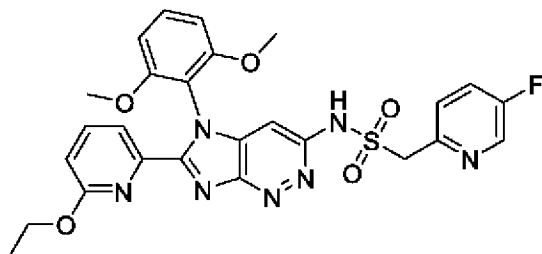
Пример 124: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-

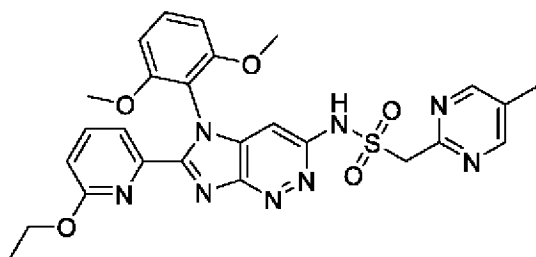
имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием (5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,46 (br. s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,91 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,43-7,56 (m, 2 H), 7,33 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 3,38 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 562,2 (M+H)+

Пример 125: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид



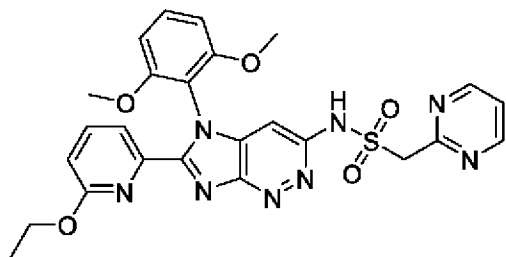
Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием (5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ- d) δ : 8,31 (br. s, 1 H), 8,08 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,71 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,52-7,67 (m, 1 H), 7,39 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,66 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,65 (s, 6 H), 3,38 (q, $J=8,0$ Hz, 2 H), 1,08 (t, $J=8,0$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 566,2 (M+H)+

Пример 126: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид



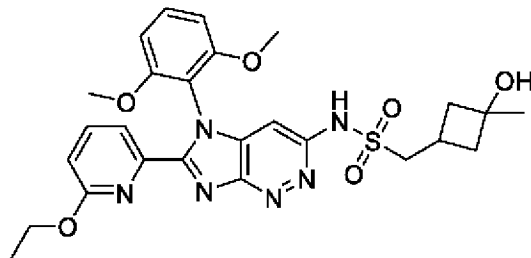
Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием (5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,52 (s, 2 H), 7,99 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,91 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,51 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,90-6,93 (m, 4 H), 4,80 (br. s, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 563,2 (M+H)+

Пример 127: N-(5-(2,6-Диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием пиридин-2-илметансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,72 (d, J=4,4 Hz, 2 H), 8,08 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=4,4 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,77 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,67 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 3,65 (s, 6 H), 3,39 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 549,2 (M+H)+

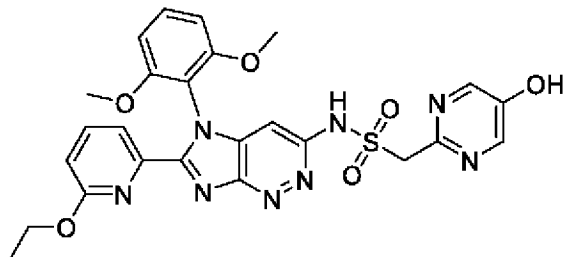
Пример 128: N-(5-(2,6-Диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид



Искомое соединение получали в соответствии с примером 81 с использованием хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина на стадии H.

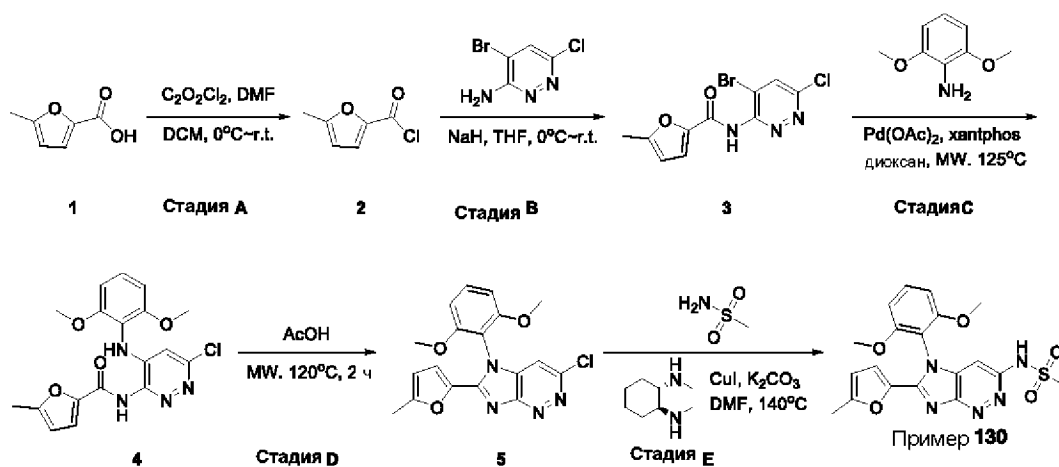
¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,03 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 7,32 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 3,58 (s, 6 H), 3,31 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,20 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 2,24-2,28 (m, 3 H), 1,82-1,87 (m, 2 H), 1,30 (s, 3 H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 555,1 (M+H)+

Пример 129: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)метансульфонамид

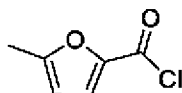


Искомое соединение являлось побочным продуктом, полученным по методике L, стадия F, с использованием в качестве исходного вещества хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина с использованием (5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамида. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,26 (s, 2

H), 8,00 (s, 2 H), 7,66-7,70 (m, 1 H), 7,14 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,69-6,77 (m, 2 H), 5,98 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,27 (br. s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,73 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,38-3,42 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 1,03 (t, J=6,8 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 565,1 (M+H)+

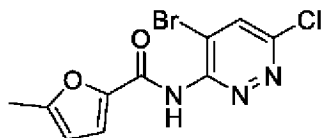


Стадия А: 5-Метилфуран-2-карбонилхлорид



К раствору 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (1,50 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.) и оксалилхлорида (3,00 г, 23,8 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DMF (0,1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 5-метилфуран-2-карбонилхлорид, который использовали на следующей стадии без обработки.

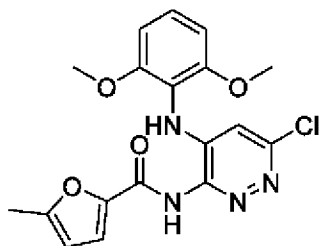
Стадия В: N-(4-Бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-5-метилфуран-2-карбоксамид



К раствору 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (2,40 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (857 мг, 34,8 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем по каплям добавляли раствор 5-метилфуран-2-карбонилхлорида в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью EtOAc/PE=2/3) и получали N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-5-метилфуран-2-карбоксамид в виде светло-желтого

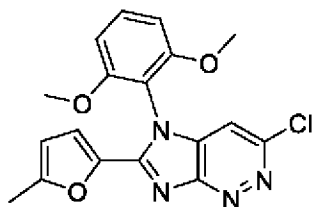
твердого вещества (2,20 г, 58% выход). LC-MS: m/z 315,9, 317,9 (M+H)+

Стадия С: N-(6-Хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-5-метилфуран-2-карбоксамид



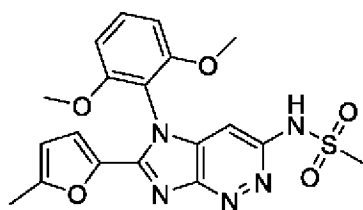
Суспензию N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-5-метилфуран-2-карбоксамида (1,20 г, 3,80 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (583 мг, 3,80 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (170 мг, 0,760 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (880 мг, 1,50 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (1,05 г, 7,60 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/PE=1/2) и получали N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-5-метилфуран-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (330 мг, 22% выход). LC-MS: m/z 389,1, 391,1 (M+H)+

Стадия D: Хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин



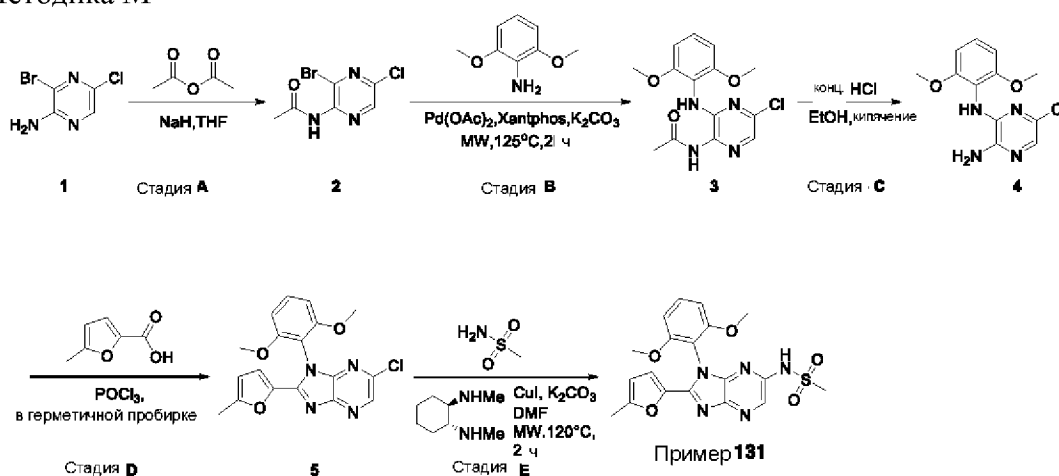
Раствор N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)пиридазин-3-ил)-5-метилфуран-2-карбоксамида (300 мг, 0,770 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. После охлаждения раствора реакционной смеси до комнатной температуры светло-желтый осадок отфильтровывали и промывали (элюировали с помощью DCM/MeOH=100/1) и получали хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг, 70% выход). LC-MS: m/z 371,1 (M+H)+

Стадия E: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид (пример 130)

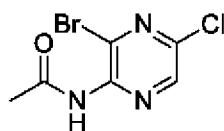


Суспензию хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина (200 мг, 0,540 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (102 мг, 1,08 ммоль, 2,0 экв.), CuI (103 мг, 0,540 ммоль, 1,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (77,0 мг, 0,540 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (224 мг, 1,62 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 140°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 4 ч в атмосфере N₂. Раствор реакционной смеси разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (70,0 мг, 30% выход). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,66 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,39 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 6,28-6,33 (m, 1 H), 3,69 (s, 6 H), 3,13 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H). LC-MS: m/z 430,0 (M+H)⁺

Методика М



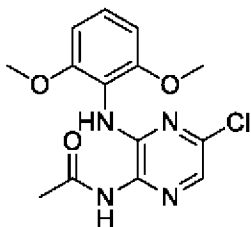
Стадия А: N-(3-Бром-5-хлорпиразин-2-ил)ацетамид



К раствору соединения 3-бром-5-хлорпиразин-2-амина (12,4 г, 60 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (100 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 7,20 г, 180 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к смеси по каплям добавляли уксусный ангидрид (6,80 мл, 72,0 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (200

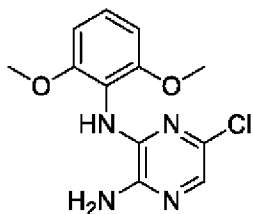
мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=3/1) и получали N-(3-бром-5-хлорпиразин-2-ил)ацетамид в виде белого твердого вещества (10,0 г, 67% выход). LC-MS: m/z 249,9, 251,9 (M+H)+

Стадия В: N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)ацетамид



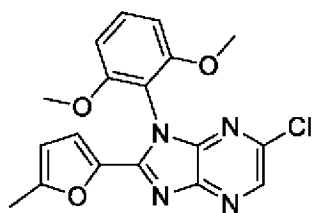
Суспензию N-(3-бром-5-хлорпиразин-2-ил)ацетамида (11,5 г, 46,4 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (7,10 г, 46,4 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (2,10 г, 9,28 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (8,06 г, 13,9 ммоль, 0,3 экв.) и K₂CO₃ (12,8 г, 92,8 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (80 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=2/1) и получали N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)ацетамид в виде желтого твердого вещества (4,48 г, 30% выход). LC-MS: m/z 323,1 (M+H)+

Стадия С: 6-хлор-N2-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2, 3-диамин



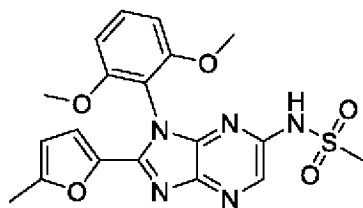
Смесь N-(5-хлор-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)ацетамида (1,70 г, 5,30 ммоль, 1,0 экв.) и концентрированной HCl (20 мл) в EtOH (30 мл) кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем подщелачивали 2 н. водным раствором NaOH до pH=8 ~ 9. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=3/1) и получали 6-хлор-N2-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2, 3-диамин в виде желтого твердого вещества (1,10 г, 74% выход). LC-MS: m/z 281,0 (M+H)+

Стадия D: 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



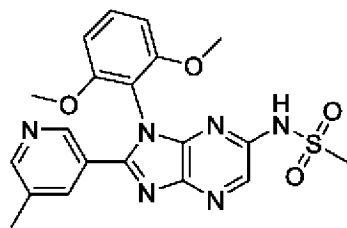
Смесь 6-хлор-N2-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2, 3-диамина (500 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.) и 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (1,12 г, 8,90 ммоль, 5,0 экв.) в POCl₃ (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в DCM, подщелачивали 1 моль/л водным раствором NaOH до pH=6. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде белесого твердого вещества (100 мг, 15% выход). LC-MS: m/z 371,1 (M+H)⁺

Стадия E: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид (пример 131)



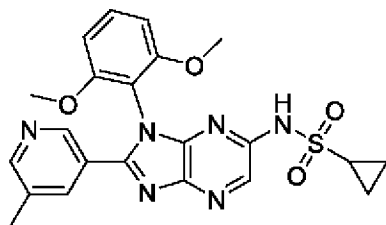
Суспензию 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (100 мг, 0,270 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (128 мг, 1,35 ммоль, 5,0 экв.), CuI (102 мг, 0,540 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (76,0 мг, 0,540 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (111 мг, 0,810 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл), устанавливали pH=5 с помощью HCOOH, затем экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 90/10, включая 0,1% HCOOH) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (45,0 мг, 39% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,68 (br. s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,60 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,19-6,26 (m, 2 H), 3,65 (s, 6 H), 3,15 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H). LC-MS: m/z 430,0 (M+H)⁺

Пример 132: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

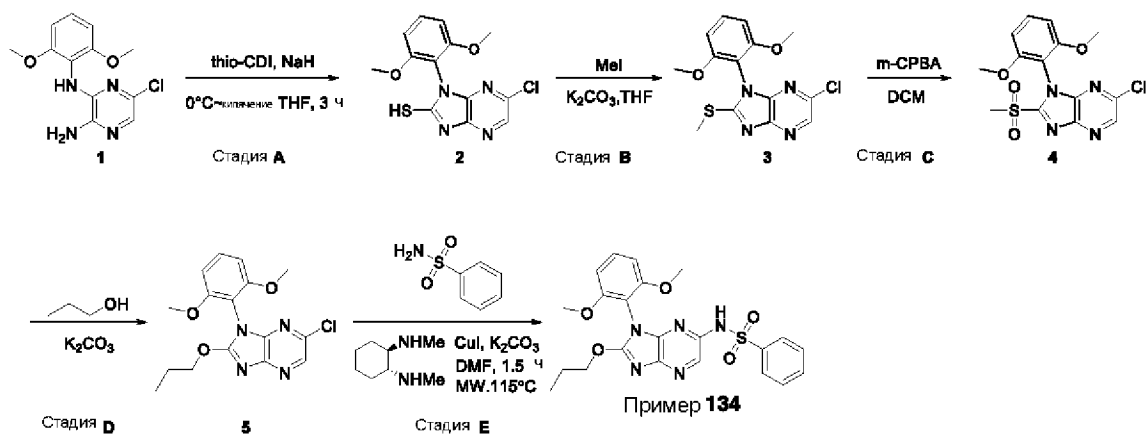


Искомое соединение получали по методике М, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-хлор-N2-(2,6-диметоксифенил)пиразин-2, 3-диамина с использованием 5-метилникотиновой кислоты. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,06 (s, 1 H), 8,49 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,87-7,83 (m, 1 H), 7,55 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 3,21 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H). LC-MS: m/z 441,0 (M+H)+

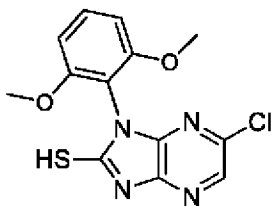
Пример 133: N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)циклопропансульфонамид



Искомое соединение получали по методике М, с использованием 5-метилникотиновой кислоты на стадии D и циклопропансульфонамида на стадии E. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,05 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,56 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 3,62 (s, 6 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 0,99-0,83 (m, 4 H). LC-MS: m/z 467,0 (M+H)+

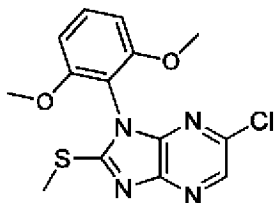


Стадия А: 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-2-тиол



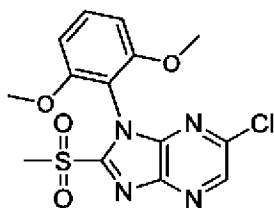
К раствору 6-хлор-N2-(2,6-диметоксифенил)пирозин-2, 3-диамина (1,12 г, 4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (50 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,60 г, 40,0 ммоль, 10,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Затем добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метантион (1,42 г, 8,00 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Затем полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем 2 н. водным раствором HCl устанавливали pH=5 ~ 6. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=3/1) и получали 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-2-тиол (1,0 г, 77% выход) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: m/z 323,1 (M+H)⁺

Стадия В: 6-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(метилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



К смеси 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-2-тиола (1,40 г, 4,30 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (1,80 г, 12,9 ммоль, 3,0 экв.) в безводном THF (20 мл) добавляли CH₃I (3,10 г, 21,5 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/2) и получали 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(метилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин в виде желтого твердого вещества (1,10 г, 75% выход). LC-MS: m/z 337,0, 339,0 (M+H)⁺

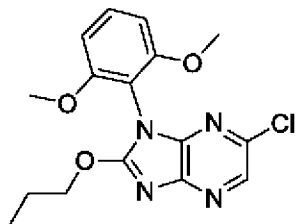
Стадия С: 6-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(метилсульфонил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин



Раствор соединения 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(метилтио)-1H-имидазо[4,5-

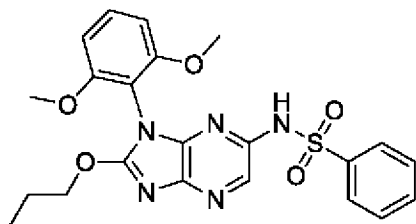
b]пиразина (1,18 г, 3,50 ммоль, 1,0 экв.) и m-CPBA (чистота 85%) (1,56 г, 7,70 ммоль, 2,2 экв.) в DCM (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃, водным раствором Na₂CO₃, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/3) и получали 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(метилсульфонил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде желтого твердого вещества (400 мг, 31% выход). LC-MS: m/z 369,1, 371,1 (M+H)+

Стадия D: 6-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-пропокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразин



Смесь K₂CO₃ (225 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) с 1-пропанолом (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(метилсульфонил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин (400 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в 1-пропанол (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=100/1) и получали 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-пропокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразин в виде белого твердого вещества (200 мг, 53% выход). LC-MS: m/z 349,0, 351,0 (M+H)+

Стадия E: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-пропокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бензолсульфонамид (пример 134)

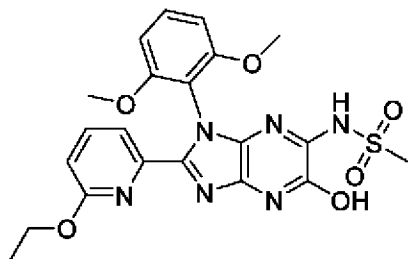


Смесь 6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-пропокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразина (100 мг, 0,287 ммоль, 1,0 экв.), бензолсульфонамида (90 мг, 0,574 ммоль, 2,0 экв.), CuI (109 мг, 0,574 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (82 мг, 0,574 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (119 мг, 0,861 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 8 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl до pH=4 ~ 6 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-пропокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бензолсульфонамид в виде белого твердого вещества (9,00 мг, 7% выход).

¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 9,35 (br. s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,66 (d, J=4,0 Hz,

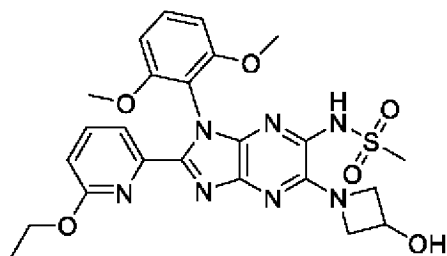
2 H), 7,40-7,44 (m, 2 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 6,66 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 6 H), 3,45 (t, $J=4,0$ Hz, 2 H), 1,37-1,47 (m, 2 H), 0,84 (t, $J=4,0$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 470,0 ($M+H$)+

Пример 135: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-гидрокси-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



Суспензию N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамида (200 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.), воды (36,0 мг, 2,00 ммоль, 5 экв.), CuI (152 мг, 0,800 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (114 мг, 0,800 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (276 мг, 2,00 ммоль, 5 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при 100°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=80/1 ~ 20/1) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-гидрокси-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (21,0 мг, 11% выход). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,15 (s, 1 H), 7,69-7,77 (m, 2 H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,68 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,58 (s, 6 H), 3,37 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 0,99 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 487,1 ($M+H$)+

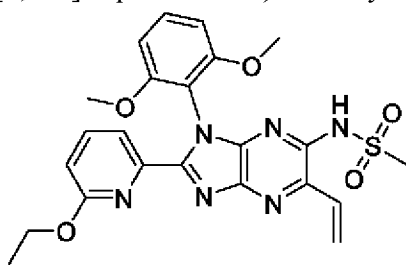
Пример 136: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



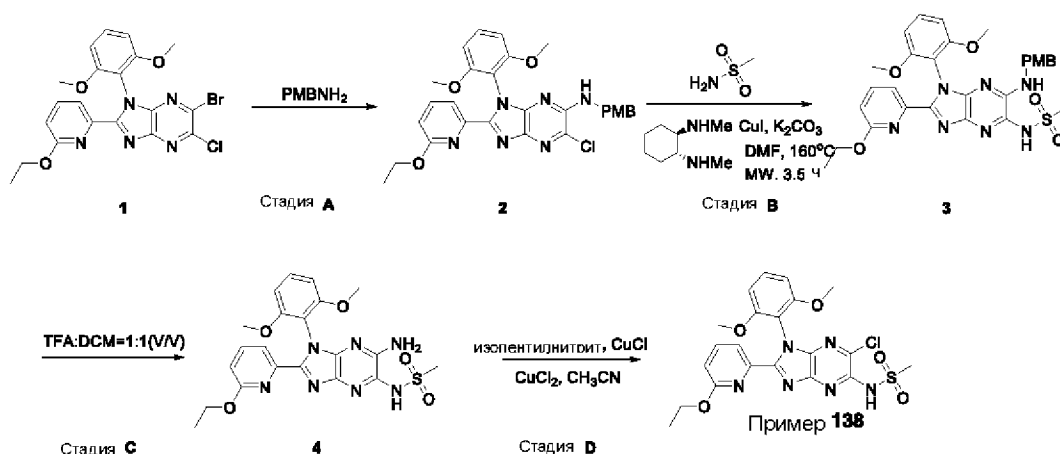
Суспензию N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамида (270 мг, 0,534 ммоль, 1,0 экв.), азетидин-3-олгидрохлорида (176 мг, 1,60 ммоль, 3,0 экв.), CuI (203 мг, 1,07 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (152 мг, 1,07 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (369 мг, 2,67 ммоль, 5 экв.) в DMF (6 мл) перемешивали при 115°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 3,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл×3). Объединенные органические слои

сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью $\text{DCM}/\text{MeOH}=80/1 \sim 20/1$) и препаративной HPLC и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (1,2 мг, 0,4% выход). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,63-7,71 (m, 2 H), 7,41 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 4,77-4,82 (m, 1 H), 4,58-4,62 (m, 2 H), 4,39 (d, $J=14,4$ Hz, 1 H), 3,66-3,72 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,04 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 542,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

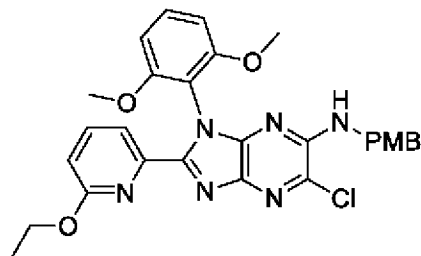
Пример 137: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-винил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид



К суспензии N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамида (50,5 мг, 0,100 ммоль, 1,0 экв.), 4, 4,5, 5-тетраметил-2-винил-1, 3, 2-диоксаборолана (20,0 мкл, 0,120 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (42,5 мг, 0,200 ммоль, 2,0 экв.) в THF/вода (2,5 мл/0,6 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,30 мг, 0,0100 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь трижды дегазировали и повторно заполняли с помощью N_2 и затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью $\text{DCM}/\text{MeOH}=80/1 \sim 25/1$) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-винил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (20,0 мг, 40% выход). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,44 (s, 1 H), 7,98 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 7,88 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,46 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J=10,8, 16,8$ Hz, 1 H), 6,84-6,87 (m, 3 H), 6,42 (dd, $J=2,4, 16,8$ Hz, 1 H), 5,57 (dd, $J=2,0, 10,8$ Hz, 1 H), 3,57 (s, 6 H), 3,39 (q, $J=6,8$ Hz, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 1,02 (t, $J=6,8$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 497,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

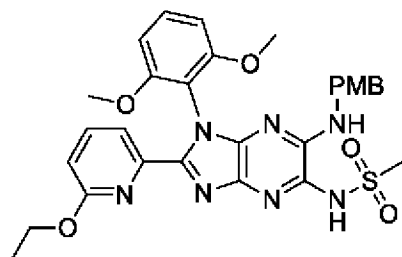


Стадия А: 5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-амин



Раствор 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазина (1,00 г, 2,04 ммоль, 1,0 экв.) в PMBNH₂ (10 мл) перемешивали при 105°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл), устанавливали pH=4 ~ 6 с помощью HCl (водный раствор) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=1/1) и получали 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-амин в виде желтого твердого вещества (790 мг, 71% выход). LC-MS: m/z 547,1 (M+H)⁺

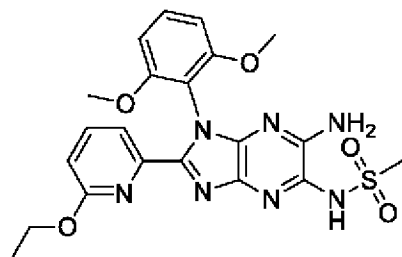
Стадия В: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-((4-метоксибензил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамид



Смесь 5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-амин (790 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.),

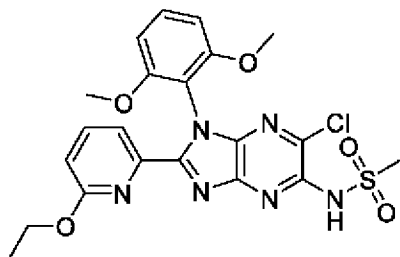
метансульфонамида (276 мг, 2,90 ммоль, 2,0 экв.), CuI (551 мг, 2,90 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (412 мг, 2,90 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (600 мг, 4,35 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь подкисляли до pH=4 ~ 6 с помощью HCOOH и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=10/1) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-((4-метоксибензил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (350 мг, 39% выход). LC-MS: m/z 606,1 (M+H)+

Стадия С: N-(6-Амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамид



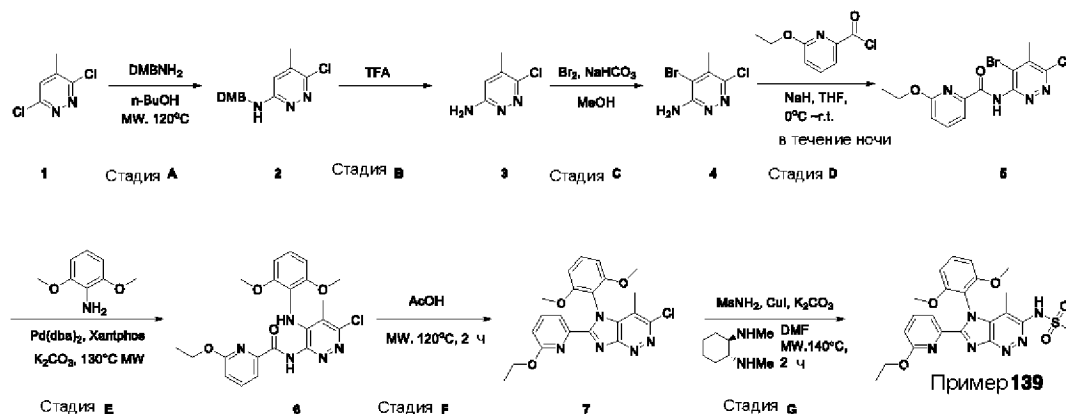
Раствор N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-((4-метоксибензил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамида (359 мг, 0,57 ммоль) в TFA/DCM (5 мл/5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=10/1) и получали N-(6-амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (160 мг, 58% выход). LC-MS: m/z 486,1 (M+H)+

Стадия D: N-(6-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамид (пример 138)

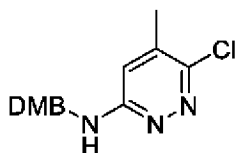


Смесь N-(6-амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)метансульфонамида (160 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.), CuCl (130 мг, 1,32 ммоль, 4,0 экв.) и CuCl₂ (265 мг, 1,98 ммоль, 6,0 экв.) в CH₃CN (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Затем к смеси добавляли изопентилнитрит (231 мг, 1,98 ммоль, 6,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле

(элюировали с помощью DCM/MeOH=10/1) и препаративной HPLC и получали N-(6-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (3,00 мг, 1,8% выход). ^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,10 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,63 (s, 6 H), 3,42 (q, $J=8,0$ Hz, 2 H), 1,09 (t, $J=8,0$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 505,1 (M+H)+

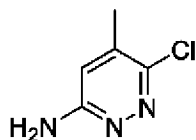


Стадия А: 6-Хлор-N-(3,5-диметоксибензил)-5-метилпиридазин-3-амин



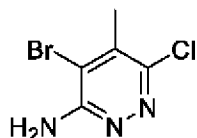
Смесь 3,6-дихлор-4-метилпиридазина (4,00 г, 24,7 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4-диметоксибензиламина (32,8 г, 196 ммоль, 8 экв.) в n-BuOH (40 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью EtOAc/PE=2/3) и получали 6-хлор-N-(3,5-диметоксибензил)-5-метилпиридазин-3-амин в виде светло-желтого твердого вещества (6,20 г, 85,7% выход). LC-MS: m/z 294,0, 296,0 (M+H)+

Стадия В: 6-Хлор-5-метилпиридазин-3-амин



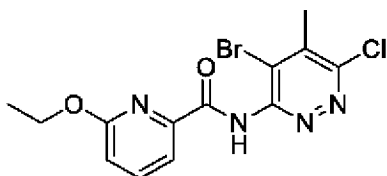
Раствор 6-хлор-N-(3,5-диметоксибензил)-5-метилпиридазин-3-амин (6,20 г, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и растворяли в DCM. Раствор подщелачивали 1 моль/л водным раствором NaOH до pH=6. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали в вакууме и остаток повторно диспергировали в EtOAc и получали 6-хлор-5-метилпиридазин-3-амин в виде светло-желтого твердого вещества (2,30 г, 79% выход). LC-MS: m/z 144,0, 146,0 (M+H)+

Стадия С: 4-Бром-6-хлор-5-метилпиридазин-3-амин



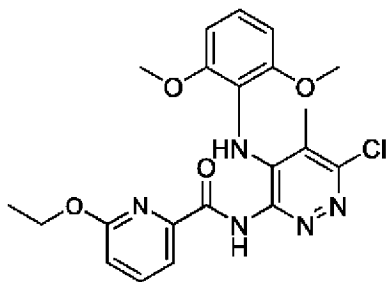
Смесь 6-хлор-5-метилпиридазин-3-амин и 3-хлор-5-метилпиридазин-6-амин (2,30 г, 16,0 ммоль, 1,0 экв.) и NaHCO_3 (8,40 г, 40,0 ммоль, 2,5 экв.) в MeOH (100 мл) обрабатывали с помощью Br_2 (2,80 г, 17,6 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=30/1) и получали 4-бром-6-хлор-5-метилпиридазин-3-амин в виде белого твердого вещества (940 мг, 26% выход). LC-MS: m/z 221,9, 223,9 ($\text{M}+\text{H}$)+

Стадия D: N-(4-бром-6-хлор-5-метилпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид



К раствору 4-бром-6-хлор-5-метилпиридазин-3-амин (946 мг, 4,25 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 510 мг, 12,8 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C . После перемешивания смеси при 0°C в течение 1 ч по каплям добавляли раствор 6-этоксипиколиноилхлорида (946 мг, 5,1 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали раствором NH_4Cl (водный раствор, 10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=100/3) и получали N-(4-бром-6-хлор-5-метилпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид в виде светло-желтого твердого вещества (700 мг, 44% выход). LC-MS: m/z 371,0, 373,0 ($\text{M}+\text{H}$)+

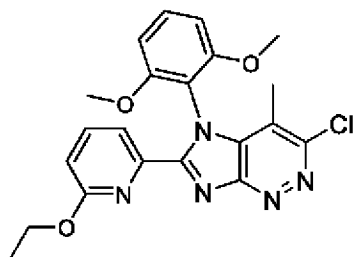
Стадия E: N-(6-Хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)-5-метилпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(4-бром-6-хлор-5-метилпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (600 мг, 1,60 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксанилина (372 мг, 2,40 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (150 мг, 0,160 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (378 мг, 0,640 ммоль, 0,4 экв.) и K_2CO_3 (450 мг,

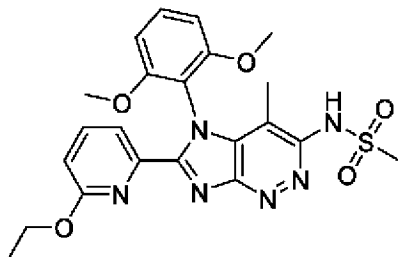
3,20 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 130°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/DCM=1/3) и получали N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)-5-метилпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (77 мг, 9% выход). LC-MS: m/z 444,1, 446,1 (M+H)+

Стадия F: Хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин



Раствор N-(6-хлор-4-((2,6-диметоксифенил)амино)-5-метилпиридазин-3-ил)-6-этоксипиколинамида (77,0 мг, 0,170 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной TLC (EtOAc/PE=1/1) и получали хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин в виде белого твердого вещества (15,0 мг, 20% выход). LC-MS: m/z 426,1, 428,1 (M+H)+

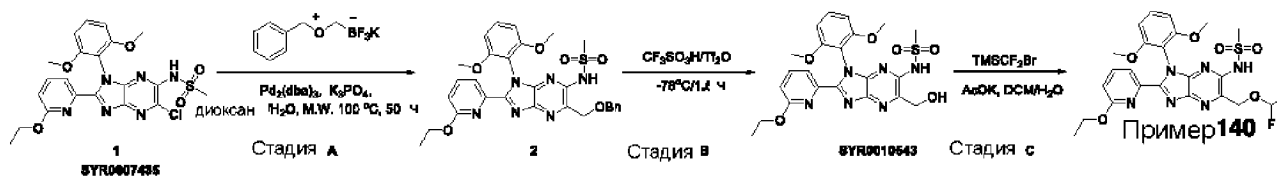
Стадия G: N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид (пример 139)



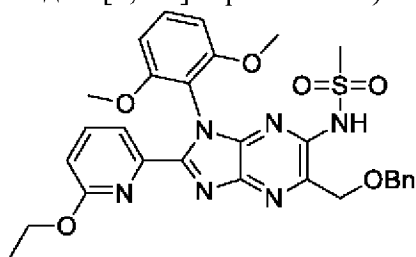
Суспензию хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазина (15,0 мг, 0,0350 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (17,0 мг, 0,180 ммоль, 6 экв.), CuI (13,0 мг, 0,070 ммоль, 2,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (10,0 мг, 0,070 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (15 мг, 0,105 ммоль, 3 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при 140°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 90/10, включая 0,1% HCOOH) и получали N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (4,00

мг, 23% выход).

^1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ : 8,07 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,78-7,64 (m, 1 H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,44 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,12 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 485,0 ($M+H$)+

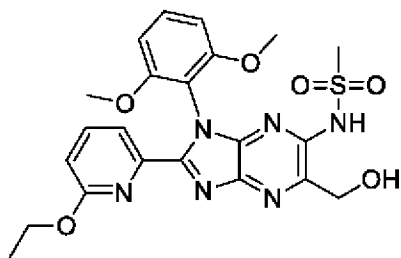


Стадия А: N-(5-((Бензилокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид



К суспензии N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамида (404 мг, 0,800 ммоль, 1,0 экв.), ((бензилокси)метил)трифторбората калия (456 мг, 2,00 ммоль, 2,5 экв.), K_3PO_4 (509,6 мг, 2,40 ммоль, 3 экв.) в смеси диоксан/вода (6 мл/2 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (146 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь трижды дегазировали и повторно заполняли с помощью N_2 и затем перемешивали при 100°C в течение 50 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью DCM/MeOH=120/1 ~ 35/1) и получали N-(5-((бензилокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (70,0 мг, 14,8% выход). LC-MS: m/z 591,0 ($M+H$)+

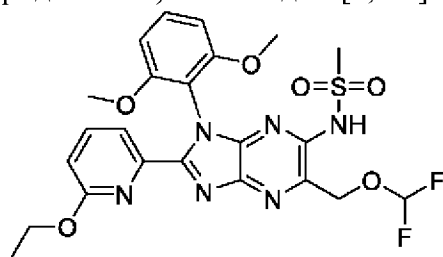
Стадия В: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид (пример 140)



К смеси N-(5-((бензилокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-

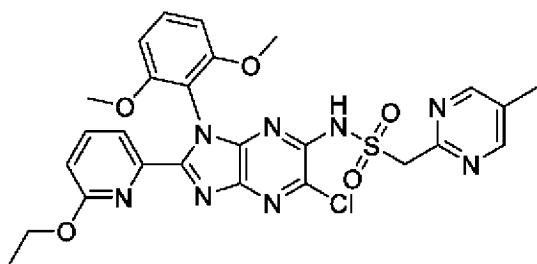
ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамида (100 мг, 0,169 ммоль, 1,0 экв.) с DCM (5 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (1 мл) и трифторметансульфовый ангидрид (0,5 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3,5 ч в атмосфере N₂. Затем смесь подщелачивали до pH=6 водным раствором NaHCO₃ (3 моль/л). Смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=50/1 ~ 25/1) и получали N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (30,0 мг, 36% выход). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,44 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,62 (s, 6 H), 3,47 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 501,1 (M+H)+

Стадия C: N-(5-((Дифторметокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид (пример 141)



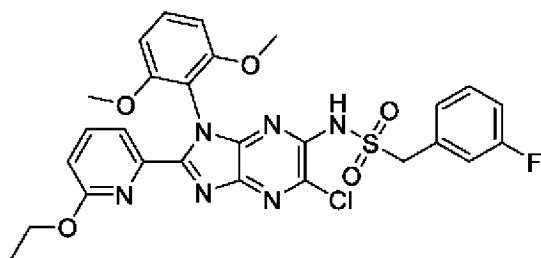
К смеси N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамида (50,0 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.), КОАс (98,2 мг, 1,00 ммоль, 10 экв.) в DCM/H₂O (8 мл/8 мл) добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (122 мг, 0,600 ммоль, 6 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней в атмосфере N₂, затем смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=50/1 ~ 30/1) и препаративной HPLC и получали N-(5-((дифторметокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (2,20 мг, 4% выход). ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,10 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,66-6,72 (m, 3 H), 6,39 (t, J=73,2 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 3,43 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 551,1 (M+H)+

Пример 142: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид

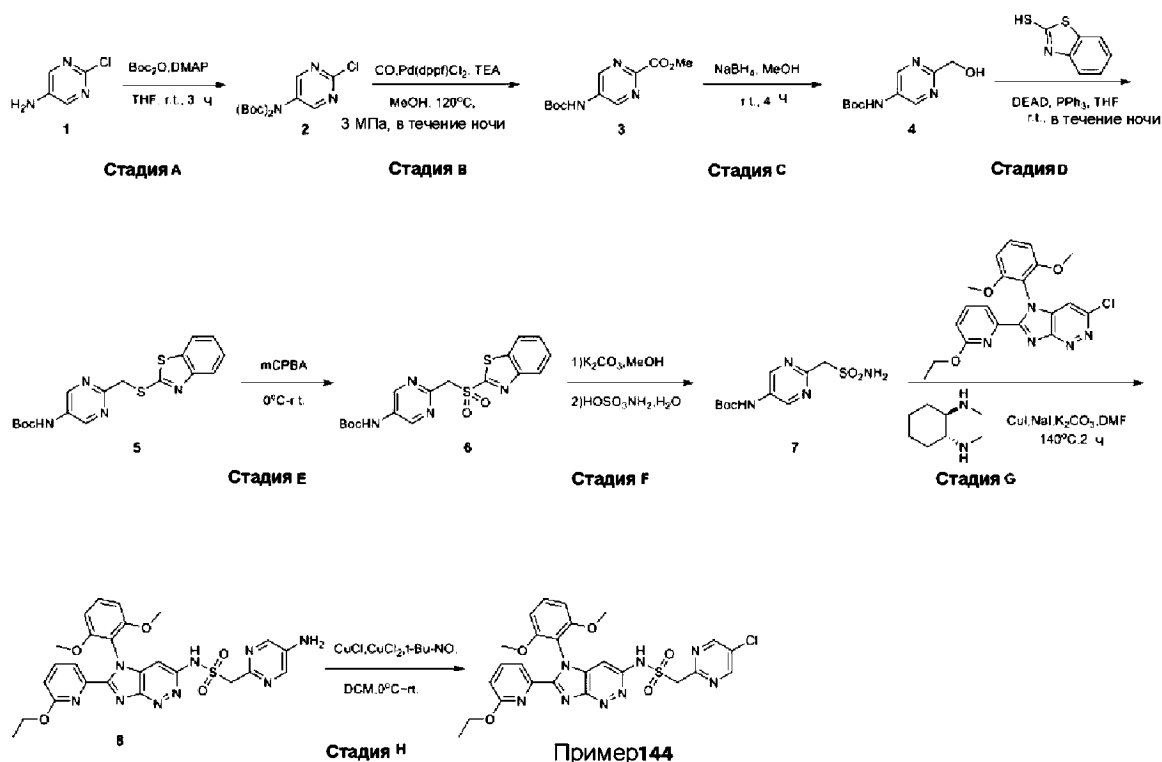


Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,86 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 7,96 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,88 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 3H), 4,87 (s, 2 H), 3,51 (s, 6 H), 3,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,01 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 597,1 (M+H)+

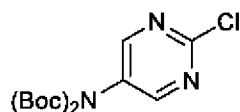
Пример 143: N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(3-фторфенил)метансульфонамид



Искомое соединение получали по методике К, стадия D, с использованием в качестве исходного вещества 6-бром-5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразина с использованием (3-фторфенил)метансульфонамида. ^1H NMR (400 MHz, хлороформ- d) δ : 8,11 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,70 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,04-7,06 (m, 1 H), 6,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 6,72-6,74 (m, 3 H), 4,62 (s, 2 H), 3,64(s, 6 H), 3,43 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 599,1 (M+H)

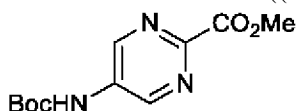


Стадия А: 5-Хлор-2-амино(бис-карбамат)пиримидин



К раствору 2-хлорпиримидин-5-амин (5,00 г, 39,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF добавляли Boc_2O (17,9 г, 82,0 ммоль, 2,1 экв.) и DMAP (476 мг, 3,90 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. TLC показывала, что исходное вещество полностью израсходовано. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=15/1) и получали 5-хлор-2-амино(бис-карбамат)пиримидин в виде белого твердого вещества (11,6 г, 91% выход). LC-MS: m/z 329,8 ($M+H$)⁺

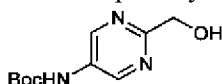
Стадия В: Метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-карбоксилат



К раствору 5-хлор-2-амино(бис-карбамат)пиримидина (10,6 г, 32,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) и DMF (40 мл) добавляли TEA (9,72 г, 96,0 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (3,51 г, 5,00 ммоль, 0,16 экв.). Суспензию дегазировали и продували с помощью CO несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере CO (3 МПа) при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=2/1) и получали метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-карбоксилат в виде

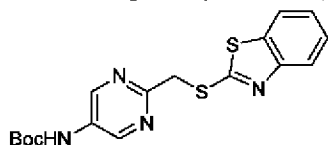
желтого твердого вещества (5,32 г, 65% выход). LC-MS: m/z 254,0 (M+H)+

Стадия С: трет-Бутил-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)карбамат



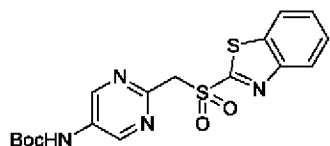
К раствору метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-карбоксилата (5,32 г, 21,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли NaBH₄ (954 мг, 25,2 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенные слои, содержащие DCM, промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=40/1) и получали трет-бутил-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)карбамат в виде желтого твердого вещества (2,90 г, 61% выход). LC-MS: m/z 226,01 (M+H)+

Стадия D: трет-Бутил-(2-((бензо[d]тиазол-2-илтио)метил)пиримидин-5-ил)карбамат



К раствору трет-бутил-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)карбамата (2,93 г, 13,0 ммоль, 1,0 экв.), бензо[d]тиазол-2-тиола (2,61 г, 15,6 ммоль, 1,2 экв.) и PPh₃ (4,10 г, 15,6 ммоль, 1,2 экв.) в THF добавляли DEAD (2,72 г, 15,6 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=5/1) и получали трет-бутил-(2-((бензо[d]тиазол-2-илтио)метил)пиримидин-5-ил)карбамат в виде желтого твердого вещества (4,50 г, 92% выход). LC-MS: m/z 374,9 (M+H)+

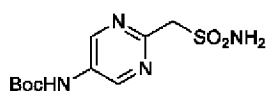
Стадия E: трет-Бутил-(2-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)пиримидин-5-ил)карбамат



К раствору трет-бутил-(2-((бензо[d]тиазол-2-илтио)метил)пиримидин-5-ил)карбамата (3,00 г, 8,02 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (60 мл) добавляли m-CPBA (чистота 85%) (1,95 г, 9,62 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и реакцию останавливали 1 н. водным раствором Na₂SO₃. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью PE/EtOAc=3/1) и получали трет-бутил-(2-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)пиримидин-5-ил)карбамат в виде белого твердого вещества (1,39 г,

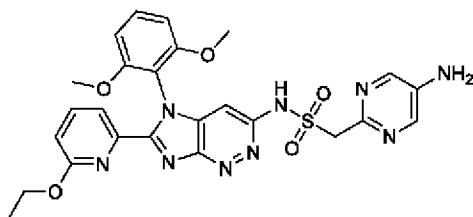
43% выход). LC-MS: m/z 407,0 (M+H)+

Стадия F: трет-Бутил-(2-(сульфамойлметил)пиримидин-5-ил)карбамат



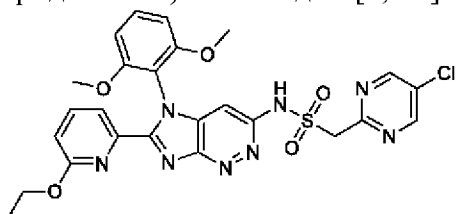
К раствору трет-бутил-(2-((бензо[d]тиазол-2-илсульфонил)метил)пиримидин-5-ил)карбамата (1,39 г, 3,42 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли K₂CO₃ (2,36 г, 17,1 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 20 мл H₂O и NH₂OSO₃H (929 мг, 8,21 ммоль, 2,4 экв.) в H₂O (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM/MeOH=20/1) и получали искомое соединение, трет-бутил-(2-(сульфамойлметил)пиримидин-5-ил)карбамат в виде белого твердого вещества (310 мг, 31% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,83 (s, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Стадия G: 1-(5-Аминопиримидин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид

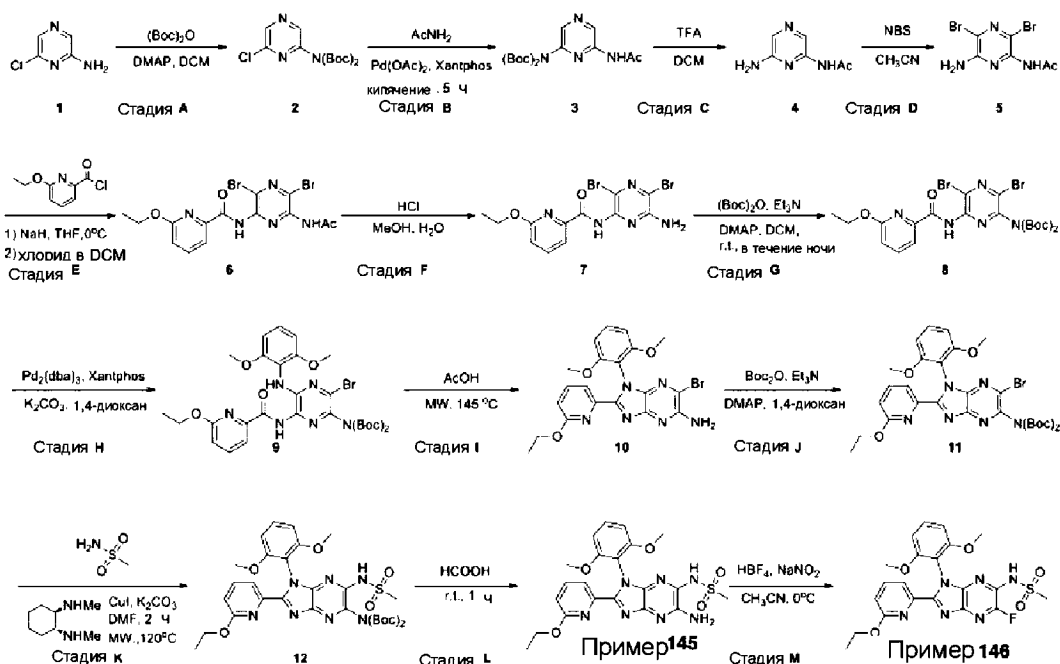


Суспензию трет-бутил-(2-(сульфамойлметил)пиримидин-5-ил)карбамата (166 мг, 0,576 ммоль, 1,2 экв.), хлор-7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазина (200 мг, 0,490 ммоль, 1,0 экв.), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (70,0 мг, 0,490 ммоль, 1,0 экв.), CuI (93,0 мг, 0,490 ммоль, 1,0 экв.), NaI (74,0 мг, 0,490 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (135 мг, 0,980 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали при 140°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5, включая 0,1% HCOOH) и получали 1-(5-аминопиримидин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (70,0 мг, 25% выход). LC-MS: m/z 564,3 (M+H)+

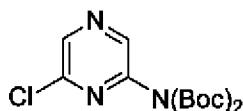
Стадия H: 1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид (пример 144)



Суспензию 1-(5-аминопиримидин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамида (80,0 мг, 0,140 ммоль, 1,0 экв.), CuCl (28,0 мг, 0,280 ммоль, 2,0 экв.), CuCl₂ (56,0 мг, 0,420 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (4 мл) перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли трет-бутилнитрит (43,0 мг, 0,420 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH=30/1) и получали неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5, включая 0,1% HCOOH) и получали 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (3,00 мг, 4% выход). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 2 H), 8,00 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,92 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,80-7,03 (m, 4 H), 4,70 (s, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 3,37-3,42 (m, 2 H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3 H). LC-MS: m/z 583,2 (M+H)+



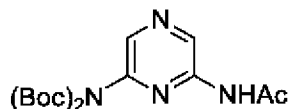
Стадия А: N-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(6-хлорпиримидин-2-ил)-трет-бутилкарбамат



К раствору 6-хлорпиримидин-2-амина (20,0 г, 154 ммоль, 1,0 экв.) и (Boc)₂O (101 г, 462 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (250 мл) добавляли DMAP (1,90 г, 15,4 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=95/5) и получали искомое соединение, N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-хлорпиримидин-2-ил)-трет-бутилкарбамат в виде белого твердого

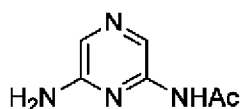
вещества (49,8 г, 98% выход). LC-MS: m/z 330,1 (M+H) +

Стадия В: N-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(6-ацетиламидопиразин-2-ил)-трет-бутилкарбамат



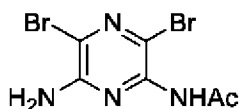
Суспензию N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-трет-бутилкарбамата (15,0 г, 45,6 ммоль, 1,0 экв.), ацетамида (5,40 г, 91,2 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (2,10 г, 9,12 ммоль, 0,20 экв.), Xantphos (10,5 г, 18,2 ммоль, 0,40 экв.) и K₂CO₃ (12,6 г, 91,2 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (250 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (500 мл×3). Экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=3/1) и получали искомое соединение, N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-ацетиламидопиразин-2-ил)-трет-бутилкарбамат в виде желтого твердого вещества (14,0 г, 87% выход). LC-MS: m/z 353,2 (M+H) +

Стадия С: N-(6-Аминопипразин-2-ил)ацетамид



К раствору N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-ацетиламидопиразин-2-ил)-трет-бутилкарбамата (14,0 г, 39,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл) добавляли TFA (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем значение pH смеси устанавливали равным 8 водным раствором Na₂CO₃ и полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=20/1) и получали искомое соединение, N-(6-аминопипразин-2-ил)ацетамид в виде желтого твердого вещества (5,00 г, 83% выход). LC-MS: m/z 153,1 (M+H) +

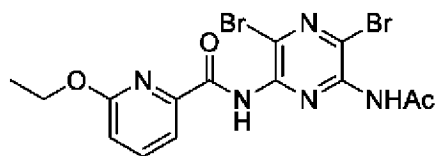
Стадия D: N-(6-Амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)ацетамид



К раствору N-(6-аминопипразин-2-ил)ацетамида (5,00 г, 32,9 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (400 мл) добавляли NBS (12,9 г, 72,4 ммоль, 2,2 экв.) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и остаток трижды промывали с помощью H₂O. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=30/1) и получали искомое соединение, N-(6-амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)ацетамид в виде светло-желтого твердого вещества (7,70 г, 76% выход). LC-MS: m/z 308,9, 310,9, 312,9

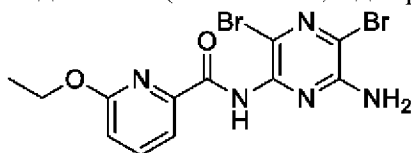
(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,01 (s, 1 H), 6,99 (br. s, 2 H), 2,03 (s, 3 H).

Стадия E: N-(6-Ацетамидо-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



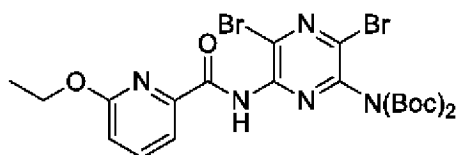
К раствору N-(6-амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)ацетамида (5,00 г, 16,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (200 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 3,40 г, 48,4 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. 6-Этоксипиколиноилхлорид (3,60 г, 19,4 ммоль, 1,20 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Затем значение pH смеси устанавливали равным 7 водным раствором HCl и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/EtOAc=4/1) и получали искомое соединение, N-(6-ацетамидо-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде бледно-желтого твердого вещества (3,20 г, 43% выход). LC-MS: m/z 457,9, 459,9, 461,9 (M+H)⁺

Стадия F: N-(6-Амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Раствор N-(6-ацетамидо-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (3,20 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (15% водный раствор, 60 мл) и MeOH (100 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Затем значение pH смеси устанавливали равным 8 водным раствором Na₂CO₃ и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью DCM/MeOH=30/1) и получали искомое соединение, N-(6-амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (2,00 г, 67% выход). LC-MS: m/z 415,9, 417,9, 419,9 (M+H)⁺

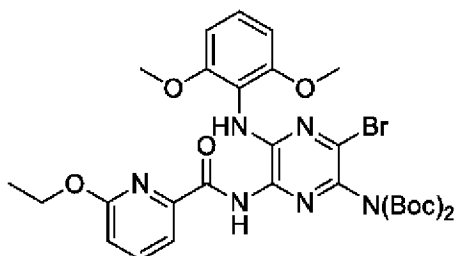
Стадия G: N-(6-Бис(трет-бутоксикарбонил)амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



К суспензии N-(6-амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (2,00 г, 4,70 ммоль, 1,0 экв.) и (Boc)₂O (2,00 г, 9,40 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли Et₃N (1,50 г, 14,1 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (57,3 мг, 0,470 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем смесь концентрировали в

вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=4/1) и получали искомое соединение, N-(6-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде белого твердого вещества (1,10 г, 39% выход). LC-MS: m/z 616,0, 618,0, 620,0 (M+H) +

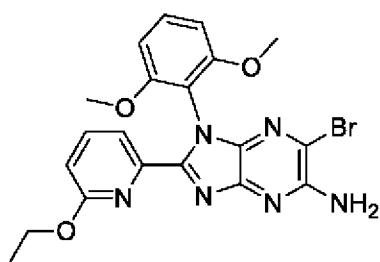
Стадия H: N-(6-Бис(трет-бутоксикарбонил)амино-5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид



Суспензию N-(6-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-3,5-дибромпиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (980 мг, 1,60 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-диметоксианилина (487 мг, 3,20 ммоль, 2,0 экв.), Pd2(dba)3 (293 мг, 0,300 ммоль, 0,20 экв.), Xantphos (371 мг, 0,600 ммоль, 0,40 экв.) и K2CO3 (657 мг, 4,80 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в атмосфере N₂ в течение 2 ч, затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=5/1) и получали искомое соединение, N-(6-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамид в виде желтого твердого вещества (750 мг, 69% выход).

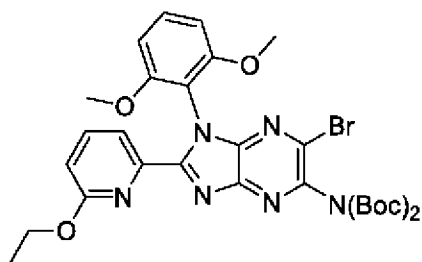
LC-MS: m/z 689,2, 691,2 (M+H) +

Стадия I: 6-Бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-амин



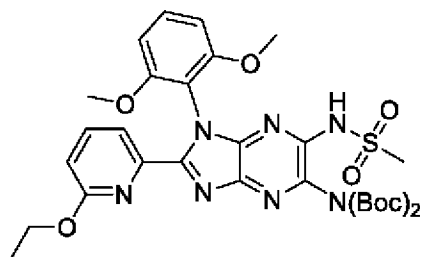
Раствор N-(6-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-5-бром-3-((2,6-диметоксифенил)амино)пиразин-2-ил)-6-этоксипиколинамида (750 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 145°C с нагреванием микроволновым излучением в течение 1 ч, затем смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5, включая 0,1% TFA) и получали искомое соединение, 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-амин в виде желтого твердого вещества (200 мг, 39% выход). LC-MS: m/z 471,1, 473,1 (M+H) +

Стадия J: N-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-трет-бутилкарбамат



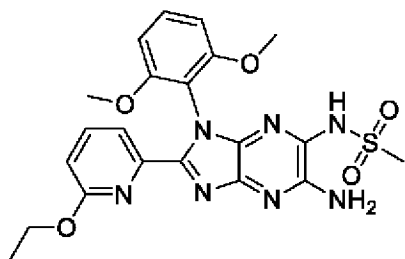
К раствору 6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-амин (200 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) и (Boc)₂O (463 мг, 2,00 ммоль, 5,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Et₃N (139 мг, 1,20 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (5,30 мг, 0,0400 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью PE/EtOAc=2/1) и получали искомое соединение, N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-трет-бутилкарбамат в виде желтого твердого вещества (200 мг, 71% выход). LC-MS: m/z 671,2, 673,2 (M+H) +

Стадия K: N-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(метилсульфонамидо)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-трет-бутилкарбамат



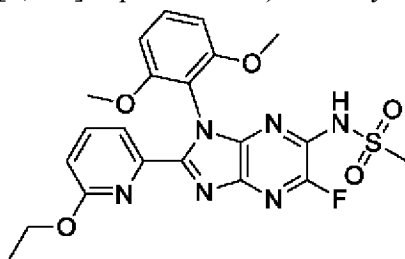
Суспензию N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-трет-бутилкарбамата (200 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.), метансульфонамида (143 мг, 1,50 ммоль, 5,0 экв.), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (85,0 мг, 0,600 ммоль, 2,0 экв.), CuI (114 мг, 0,600 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (124 мг, 0,900 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 120°C с нагреванием микроволновым излучением в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Смесь выливали в смесь воды (50 мл) и HCOOH (2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5, включая 0,1% HCOOH) и получали искомое соединение, N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(метилсульфонамидо)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-трет-бутилкарбамат в виде желтого твердого вещества (48,0 мг, 23% выход). LC-MS: m/z 686,3 (M+H)+

Стадия L: N-(5-Амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид (пример 145)



Раствор N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(метилсульфонамидо)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-5-ил)-трет-бутилкарбамата (48,0 мг, 0,0700 ммоль, 1,0 экв.) в HCOOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5, включая 0,1% TFA) и получали искомое соединение, N-(5-амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (27,0 мг, 80% выход). LC-MS: m/z 486,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,05 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,41 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 3,65 (s, 6 H), 3,48 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 1,09 (t, J=7,2 Hz, 3 H).

Стадия M: N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид (пример 146)



К смеси N-(5-амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамида (27,0 мг, 0,0600 ммоль, 1,0 экв.) с ацетонитрилом (2 мл) и HBF₄ (48% водный раствор, 0,800 мл) добавляли NaNO₂ (4,70 мг, 0,0690 ммоль, 1,15 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Экстракты выпаривали досуха и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (элюировали с помощью CH₃CN/H₂O=5/95 ~ 95/5, включая 0,1% HCOOH) и получали искомое соединение, N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиазин-6-ил)метансульфонамид в виде желтого твердого вещества (5,00 мг, 20% выход). LC-MS: m/z 489,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ: 8,07 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,65-6,72 (m, 3 H), 3,62 (s, 6 H), 3,43 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H).

Методики исследования соединений:

Известно, что активация рецептора APJ ингибирует стимулированное форсколином продуцирование циклического (сАМР) в клетках чувствительным к коклюшному токсину образом, что указывает на первичное взаимодействие с субъединицей $G\alpha I$ гетеротримерного комплекса белка G. В дополнение к передаче сигналов через белок G и ингибированию сАМР активация рецептора APJ также приводит к рекруитменту β -аррестина, интернализации рецептора и активации внеклеточно регулируемых киназ (ERKs). Данные показывают, что передача сигналов через G_i , индуцирующая ингибирование сАМР, приводит к желательному инотропному и сосудорасширяющему фармакологическому ответу, тогда как рекруитмент аррестина приводит к интернализации, понижающей регуляции рецептора и, в конечном счете, гипертрофии сердца.

Для оптимизации функциональной активности, направленной на взаимодействие с G_i использовали линию клеток CHO-K1, разработанную фирмой DiscoverX, стабильно экспрессирующих рецептор APJ. Клетки, экспрессирующие рецептор APJR, помещали в 384-луночные планшеты для микротитрования и инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂ для обеспечения адгезии и роста клеток. Затем среды от клеток отсасывали и заменяли на 15 мкл 2:1 сбалансированного солевого раствора Хенкса (HBSS)/10 mM Перес : сАМР XS+ реагент Ab. Затем к клеткам добавляли пять микролитров (5 мкл) полученных ранее исходных растворов образца соединения при 4× конечной концентрации в буфере для анализа, содержащем 4× EC80 форсколин и инкубировали при 37°C в течение 30 мин.

После инкубации аналитический сигнал генерировали с использованием технологии, называемой анализом комплементации фрагментов фермента (EFC). В EFC фермент В-галактозидаза расщепляется на два комплементарных фрагмента (EA и ED). Фрагмент ED сливается с сАМР и в режиме анализа конкурирует с эндогенным сАМР за связывание со специфическим к сАМР антителом. Активированный В-Gal образуется, когда экзогенный фрагмент EA связывается со свободным ED-сАМР (не связанным со специфичным к сАМР антителом). Содержания активированного фермента детектируются путем превращения хемилюминесцентного субстрата В-gal, который генерирует детектируемый хемилюминесцентный сигнал и считывается со стандартного планшета для микротитрования.

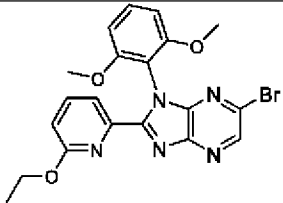
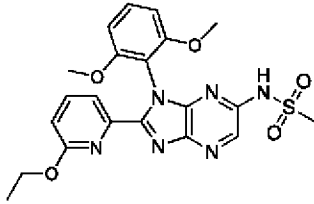
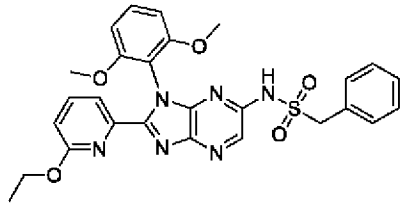
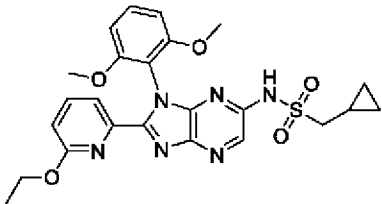
Для методологии детектирования сАМР с использованием EFC требуется инкубация с 20 мкл смеси для лизиса сАМР XS+ ED/CL в течение 1 ч, затем инкубация с 20 мкл сАМР XS+ реагент EA в течение 3 ч при комнатной температуре. Микропланшеты считывают после генерации сигнала с помощью прибора PerkinElmer Envision путем детектирования хемилюминесцентного сигнала.

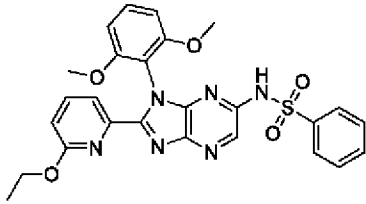
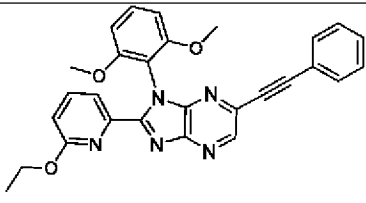
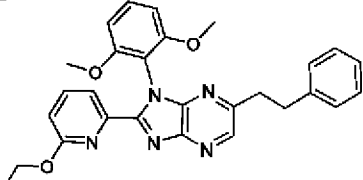
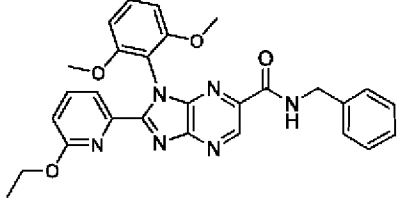
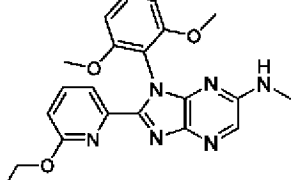
Активность соединения анализировали с использованием данных набора для анализа CBIS (ChemInnovation, CA). Активность в процентах рассчитывали с использованием следующей формулы:

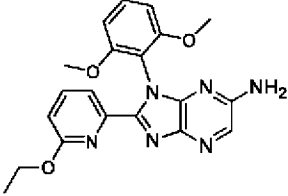
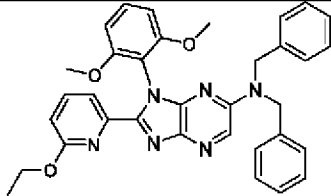
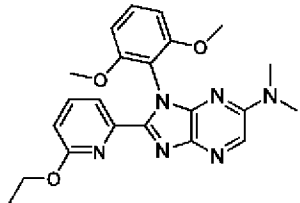
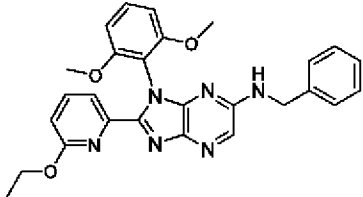
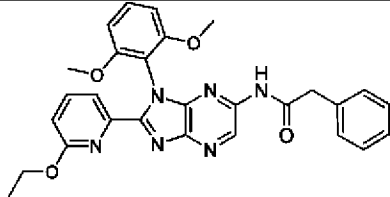
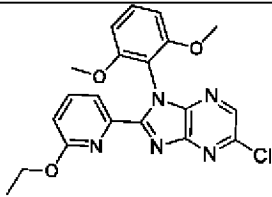
Активность, % = $100\% \times (1 - (\text{среднее значение RLU для исследуемого образца} - \text{среднее значение RLU для контроля Max}) / (\text{среднее значение RLU для контроля} - \text{среднее значение RLU для контроля Max}))$

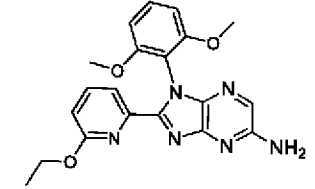
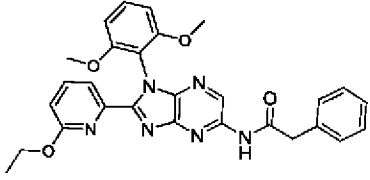
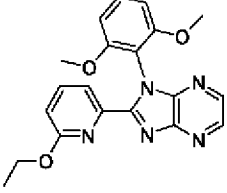
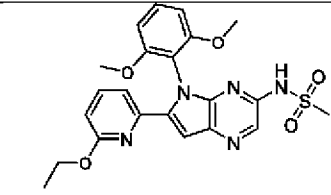
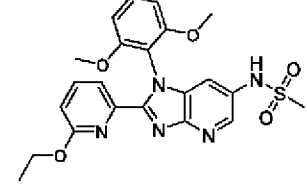
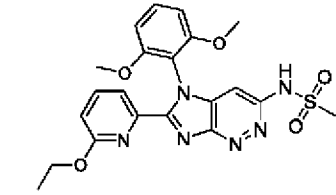
Биологическая активность приведенных в качестве примеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, определенная с помощью анализа, описанного выше, представлена в таблице 1. Диапазоны активности APJ cAMP EC50 являются следующими: А: $EC50 < 1 \text{ нМ}$; В: $1 \leq EC50 < 100 \text{ нМ}$; и С: $100 \leq EC50 < 10000 \text{ нМ}$.

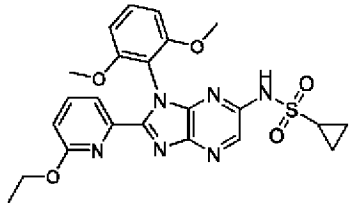
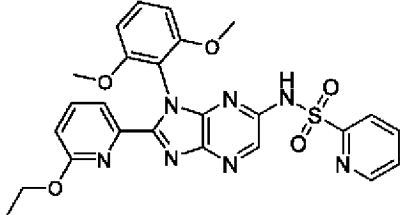
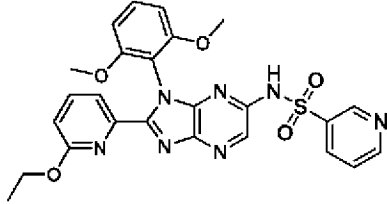
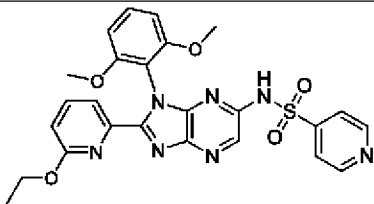
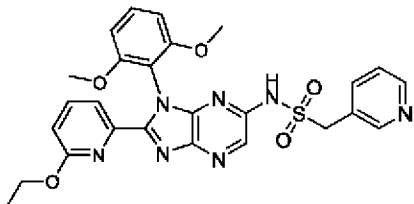
Таблица 1. Примеры соединений и диапазон их активности

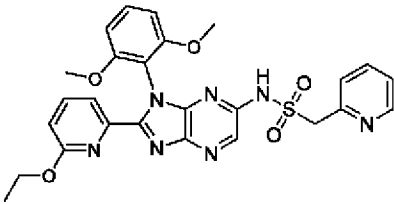
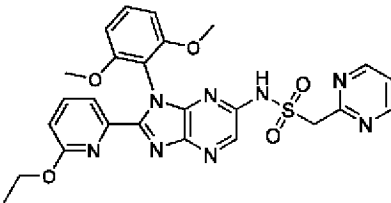
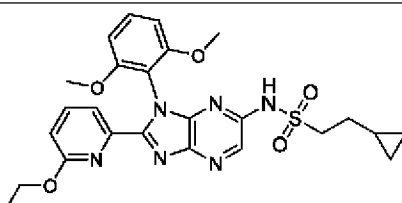
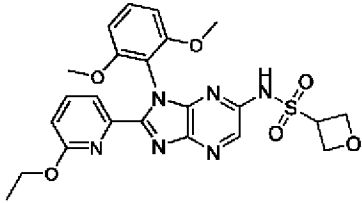
Пример №	Структура	Название по IUPAC	Диапазон активности
1		6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин	С
2		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
3		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-фенилметансульфонамид	В
4		1-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В

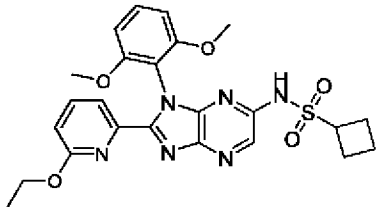
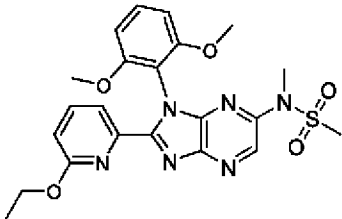
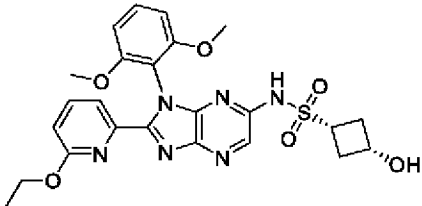
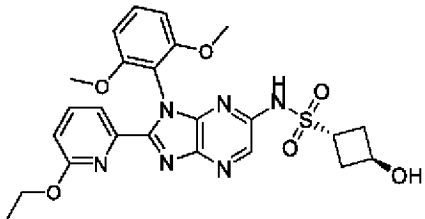
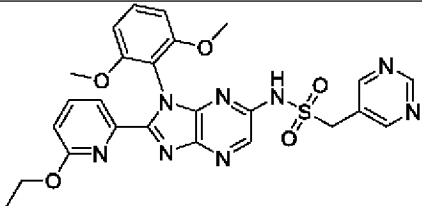
		д	
5		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)бензолсульфонам ид	А
6		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-6-(фенилэтинил)- 1H-имидазо[4,5- b]пирозин	С
7		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-6-фенетил-1H- имидазо[4,5- b]пирозин	В
8		N-Бензил-1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- карбоксамид	С
9		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-N-метил-1H- имидазо[4,5- b]пирозин-6-амин	В

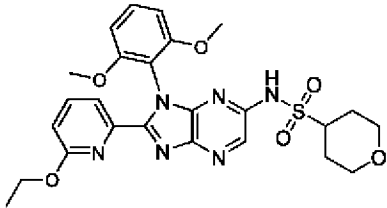
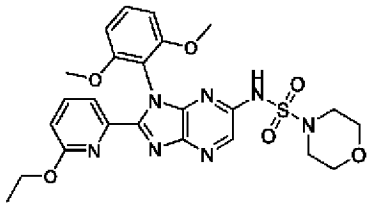
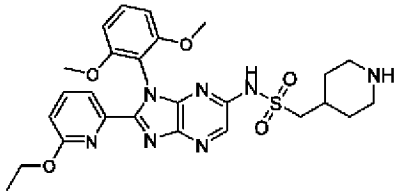
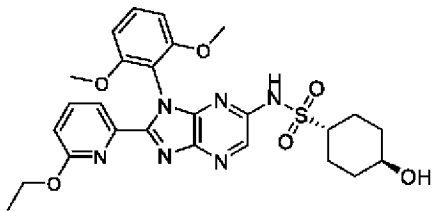
10		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-амин	В
11		N, N-дибензил-1- (2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-амин	В
12		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-N, N-диметил- 1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-амин	С
13		N-бензил-1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-амин	В
14		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-2- фенилацетамид	В
15		5-хлор-1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин	С

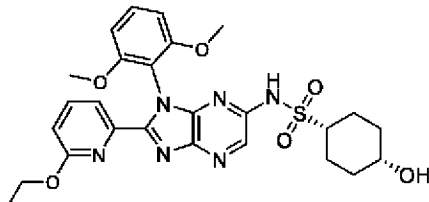
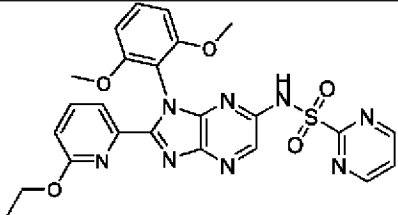
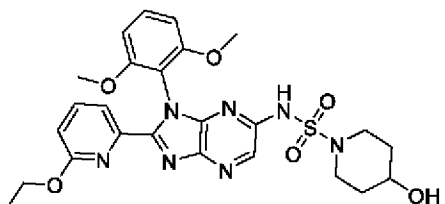
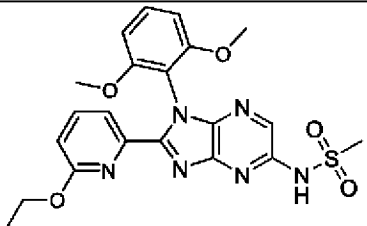
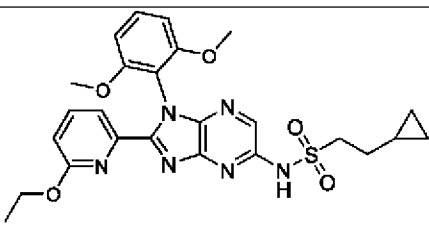
16		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-5-амин	В
17		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-5-ил)-2- фенилацетамид	В
18		1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин	С
19		N-(5-(2,6- диметоксифенил)-6- (6-этоксипиридин-2- ил)-5H-пирроло[2,3- b]пиразин-3- ил)метансульфонами д	С
20		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиридин-6- ил)метансульфонами д	В
21		N-(5-(2,6- диметоксифенил)-6- (6-этоксипиридин-2- ил)-5H-имидазо[4,5- c]пиридазин-3- ил)метансульфонами д	В

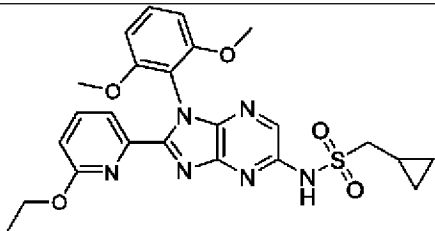
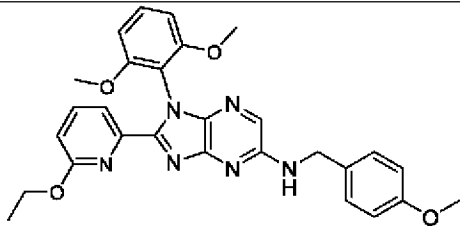
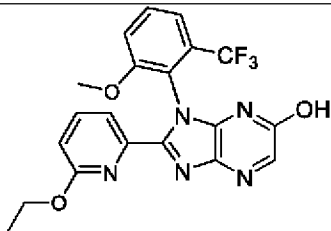
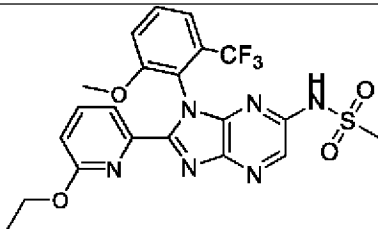
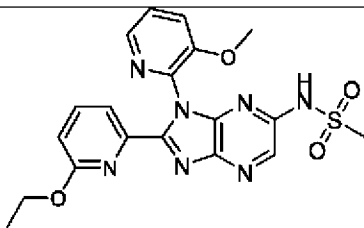
		ил)метансульфонами д	
22		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)циклопропансуль фонамид	В
23		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пиридин-2- сульфонамид	А
24		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пиридин-3- сульфонамид	В
25		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пиридин-4- сульфонамид	В
26		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1-	В

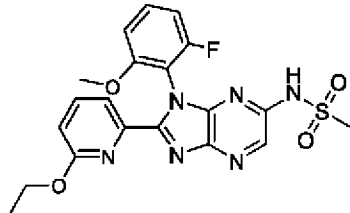
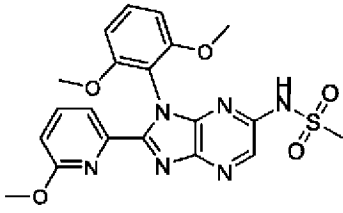
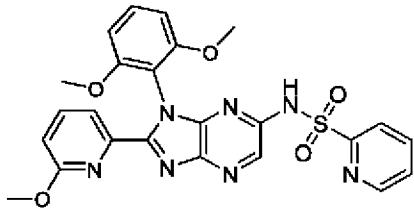
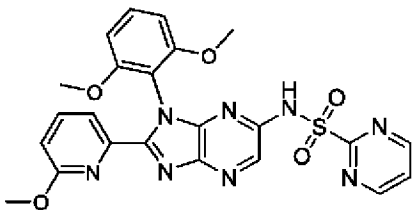
		(пиридин-3-ил)метансульфонамид	
27		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиридин-2-ил)метансульфонамид	В
28		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид	А
29		2-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)этансульфонамид	А
30		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)оксетан-3-сульфонамид	В

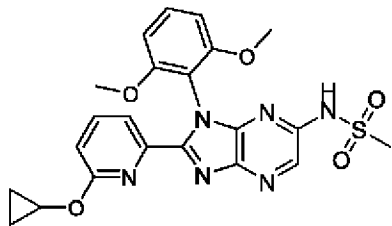
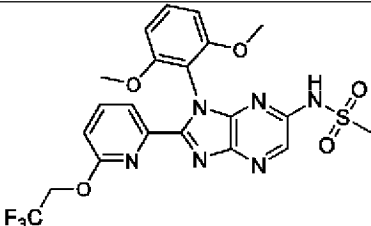
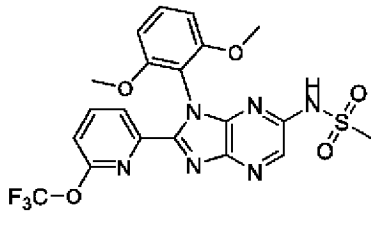
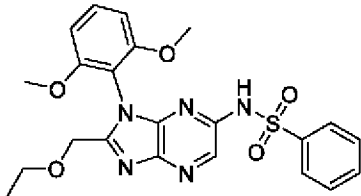
31		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)циклобутансульф онамид	В
32		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-N- метилметансульфона мид	С
33		цис-N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-3- гидроксициклобутан- 1-сульфонамид	В
34		транс-N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-3- гидроксициклобутан- 1-сульфонамид	В
35		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1- (пиримидин-5- ил)метансульфонами	В

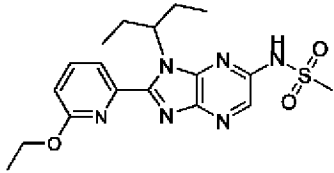
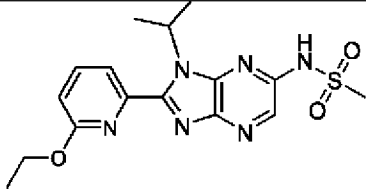
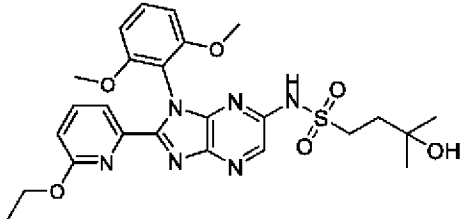
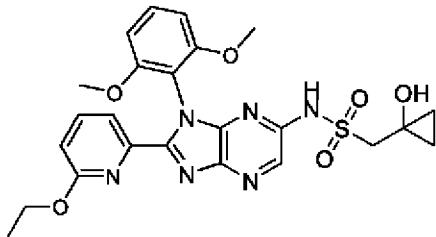
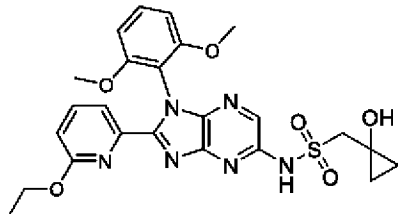
		д	
36		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)тетрагидро-2H- пиран-4- сульфонамид	В
37		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)морфолин-4- сульфонамид	А
38		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6-ил)-1- (пиперидин-4- ил)метансульфонами д	В
39		транс-N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6-ил)-4- гидроксициклогексан -1-сульфонамид	А

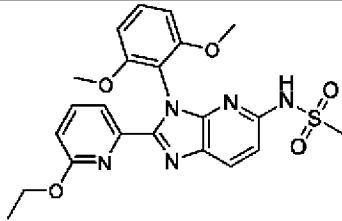
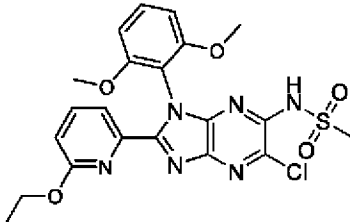
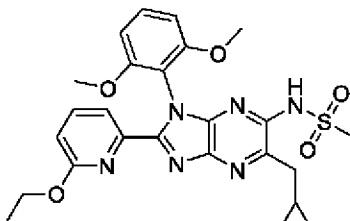
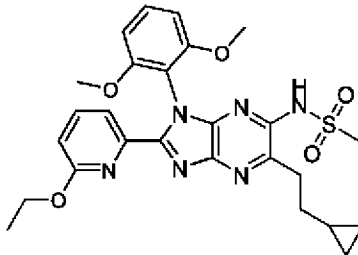
40		цис-N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-4- гидроксициклогексан -1-сульфонамид	В
41		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пиримидин-2- сульфонамид	В
42		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-4- гидроксипиперидин- 1-сульфонамид	В
43		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-5- ил)метансульфонами д	В
44		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-5- ил)метансульфонами д	А

45		1-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)метансульфонамид	А
46		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-амин	А
47		2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ол	С
48		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
49		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(3-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	С

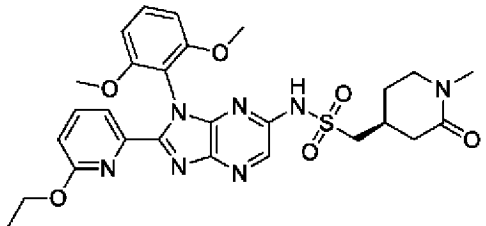
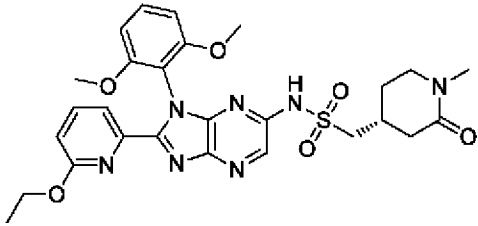
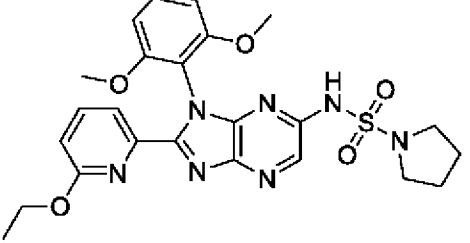
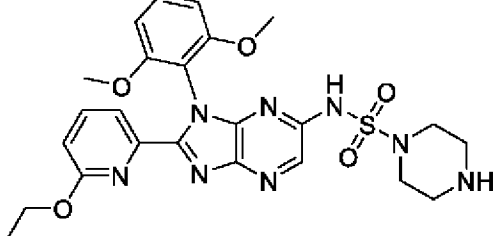
		д	
50		N-(бензилсульфонил)-4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	В
51		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
52		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пирозин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид	В
53		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пирозин-6-ил)пиримидин-2-сульфонамид	В

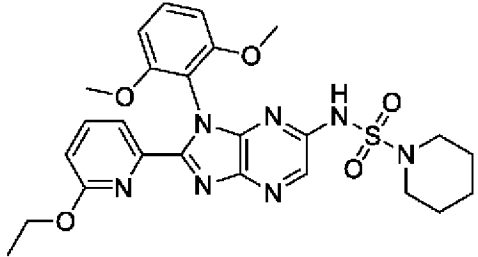
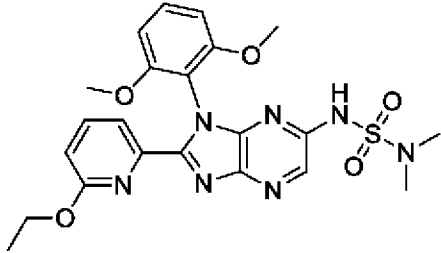
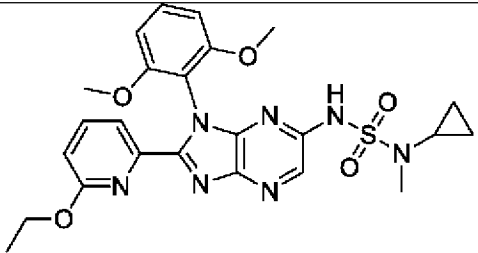
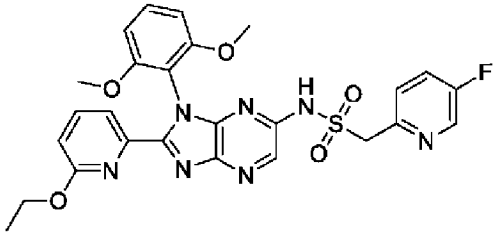
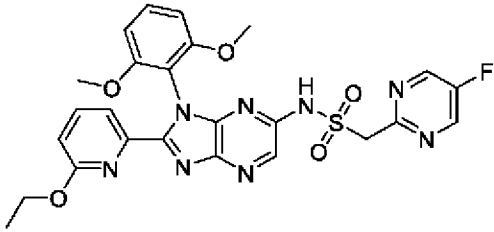
54		N-(2-(6- циклопропоксипирид ин-2-ил)-1-(2,6- диметоксифенил)- 1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)метансульфонами д	В
55		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6- (трифторэтокси)пири дин-2-ил)-1H- имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)метансульфонами д	В
56		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6- (трифторметокси)пи ридин-2-ил)-1H- имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)метансульфонами д	С
57		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (этоксиметил)-1H- имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)бензолсульфонам ид	С

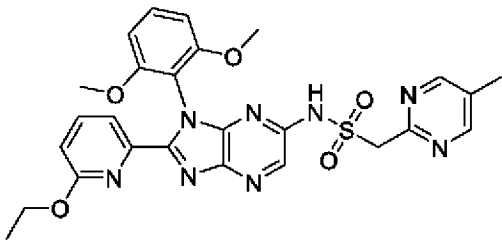
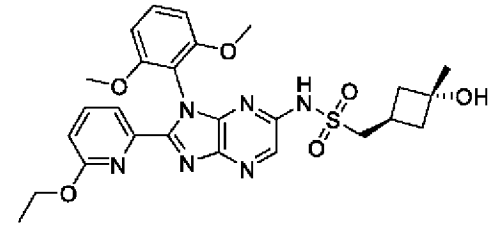
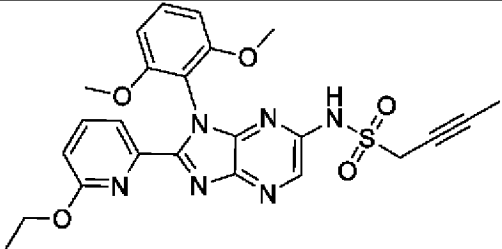
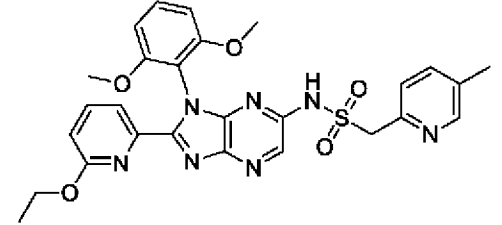
58		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид	В
59		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид	С
60		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-сульфонамид	В
61		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфонамид	В
62		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(1-гидроксициклопропи	В

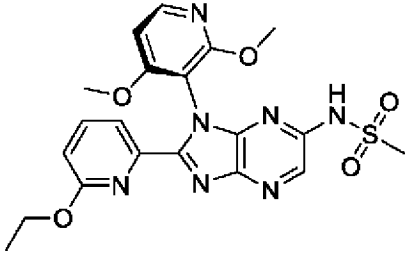
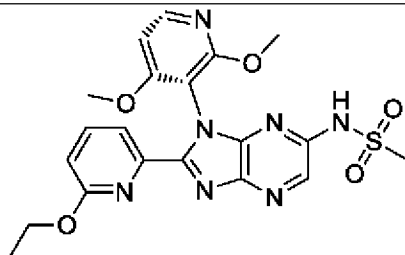
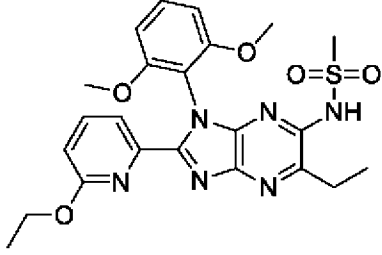
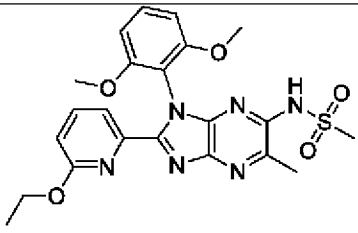
		л)метансульфонамид	
63		N-(3-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-3Н-имидазо[4,5- b]пиридин-5- ил)метансульфонами д	В
64		N-(5-хлор-1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1Н-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)метансульфонами д	В
65		N-(5- (циклопропилметил)- 1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1Н-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)метансульфонами д	А
66		N-(5-(2- циклопропилэтил)-1- (2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1Н-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)метансульфонами д	А

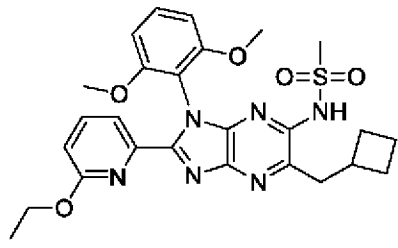
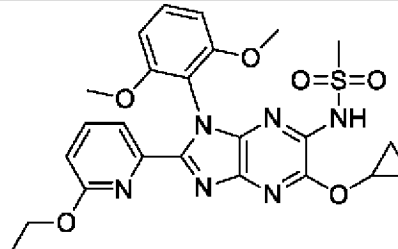
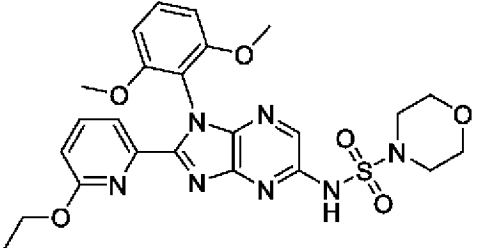
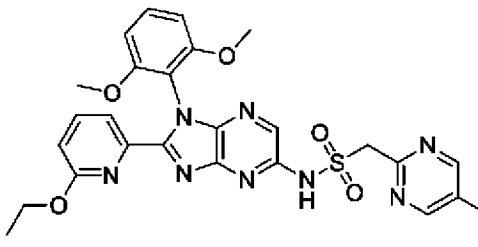
67		N-((циклопропилметил)- 1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-амин	В
68		N-(1-(2,4- диметоксипиридин- 3-ил)-2-(6- этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)метансульфонами д	В
69		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1- (пиразин-2- ил)метансульфонами д	В
70		N-(1-(2,6- Диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-2- гидрокси-2- метилпропан-1- сульфонамид	В

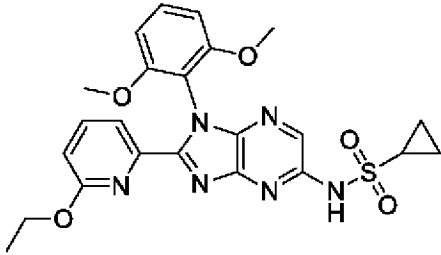
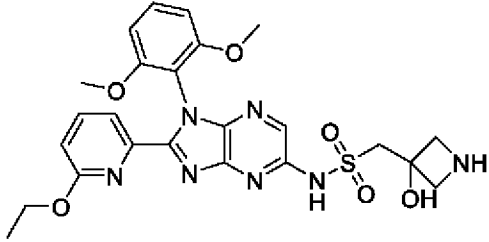
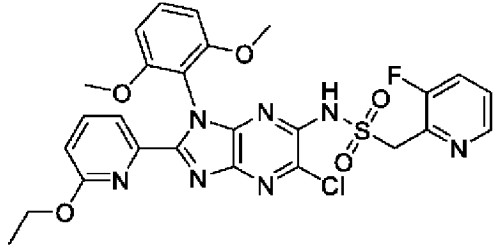
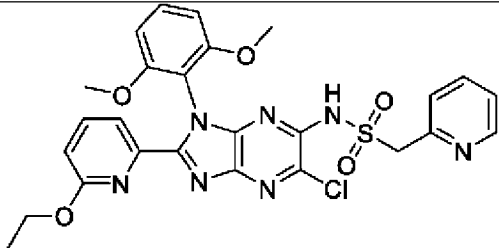
71		(S)-N-(1-(2,6- Диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1-(1- метил-2- оксопиперидин-4- ил)метансульфонами д	А
72		(R)-N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1-(1- метил-2- оксопиперидин-4- ил)метансульфонами д	А
73		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пирролидин-1- сульфонамид	В
74		N-(1-(2,6- Диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пиперазин-1- сульфонамид	В

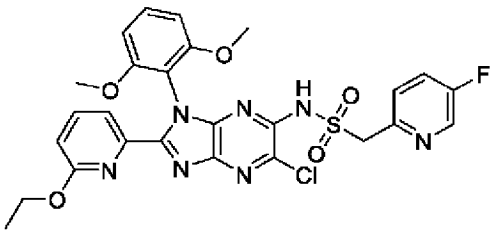
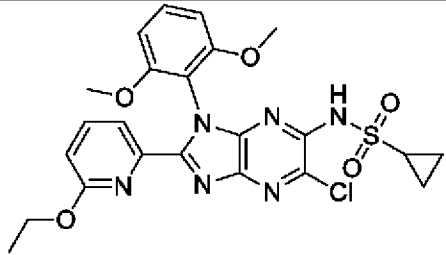
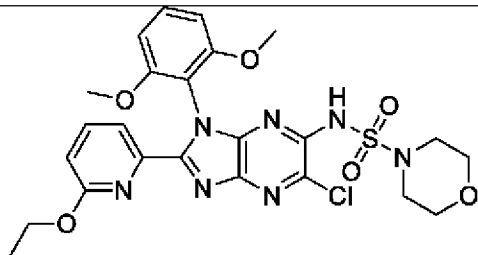
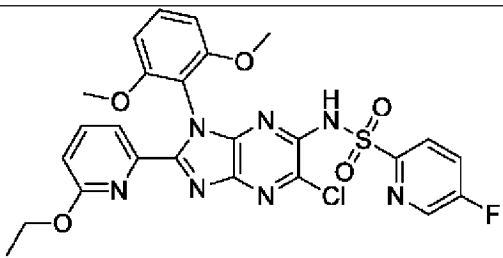
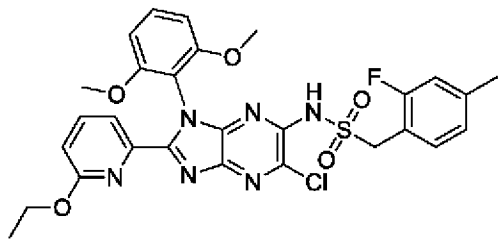
75		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6- ил)пиперидин-1- сульфонамид	A
76		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-N', N'- диметилсульфамид	B
77		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-N'- метил-N'- циклопропилсульфа мид	A
78		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1-(5- фторпиридин-2- ил)метансульфонами д	A
79		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пиразин-6-ил)-1-(5- фторпиридин-2- ил)метансульфонами д	A

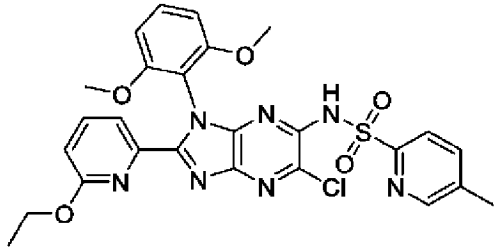
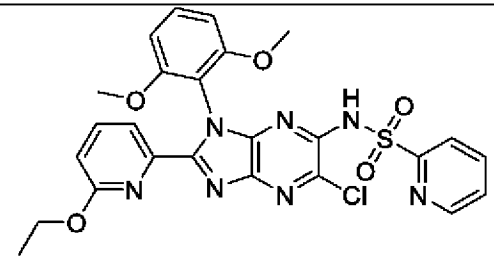
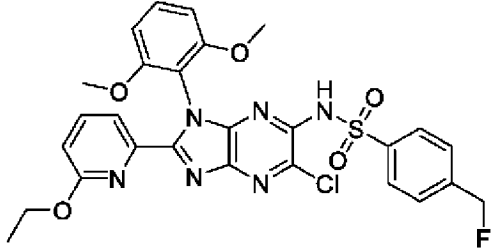
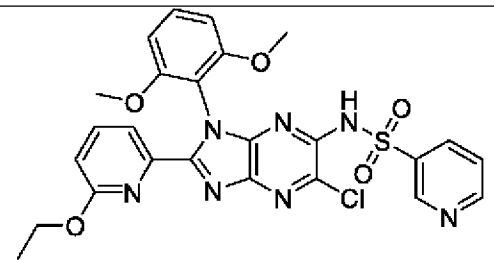
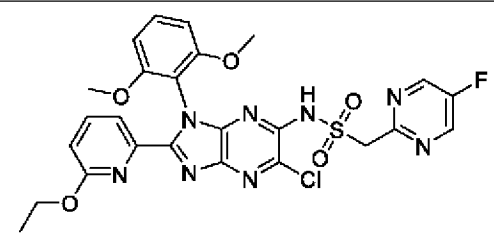
		фторпиримидин-2-ил)метансульфонамид	
80		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид	А
81		транс-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-((1r, 3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид	В
82		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бут-2-ин-1-сульфонамид	В
83		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид	А

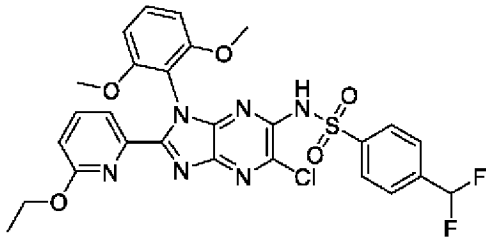
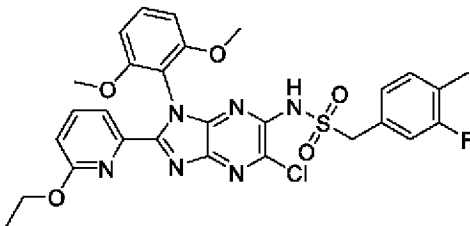
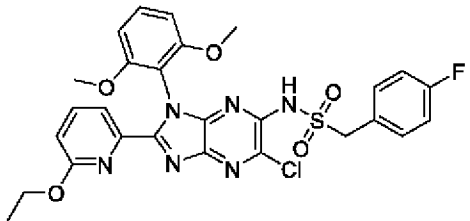
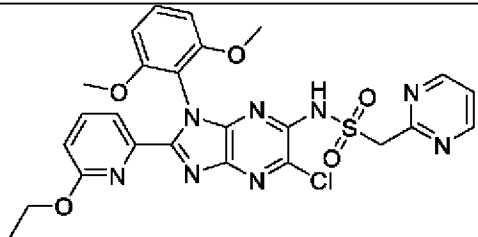
84		N-(1-(2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
85		N-(1-(2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид]	С
86		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
87		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-метил-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В

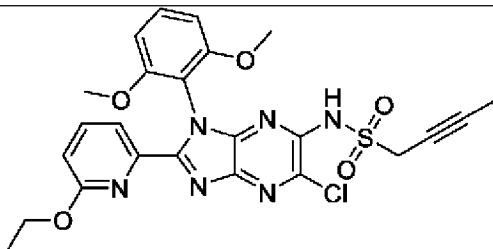
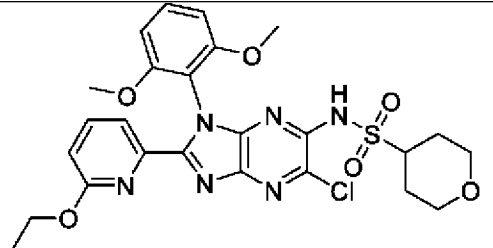
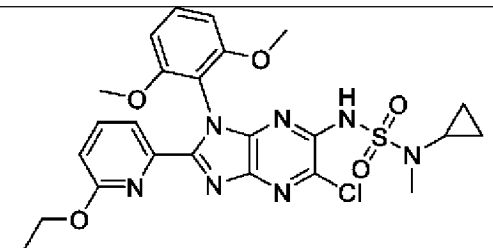
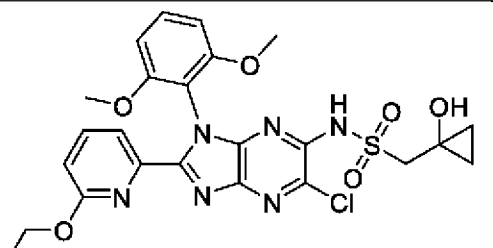
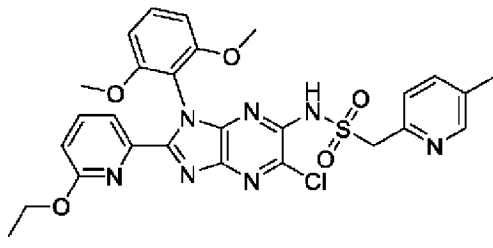
88		N-(5-(Циклобутилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид	А
89		N-(5-Циклопропокси-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид	С
90		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)морфолин-4-сульфонамид	А
91		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид	А

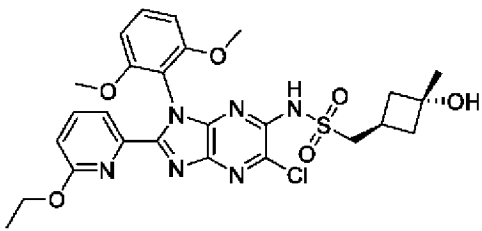
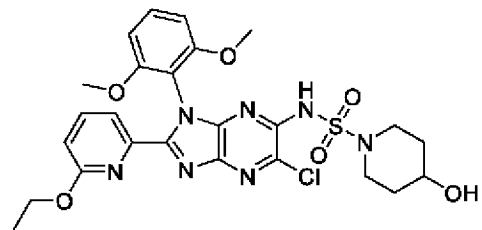
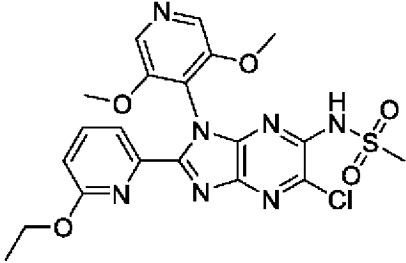
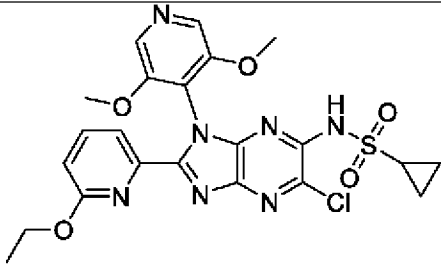
92		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)циклопропансульфонамид	В
93		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамид	А
94		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид	В
95		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(пиридин-2-ил)метансульфонамид	В

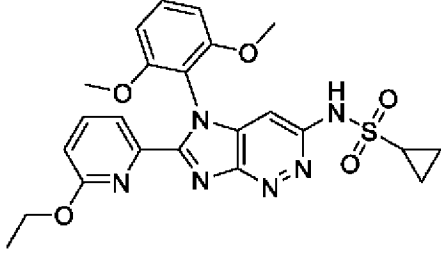
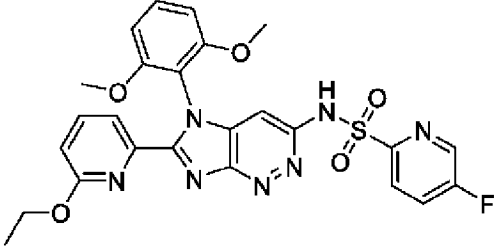
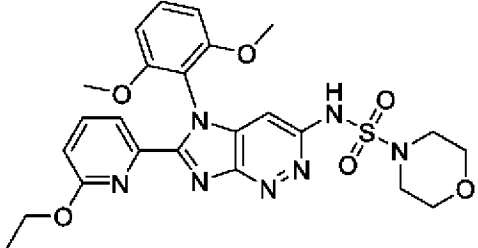
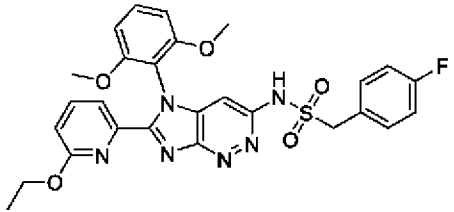
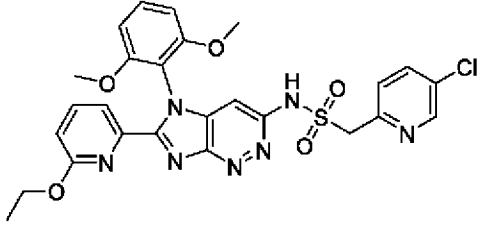
96		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонами д	А
97		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)циклопропансуль фонамид	В
98		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)морфолин-4-суль фонамид	В
99		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)-5-фторпиридин-2-суль фонамид	В
100		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)-1-(2-фтор-4-	В

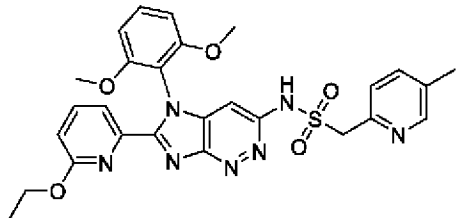
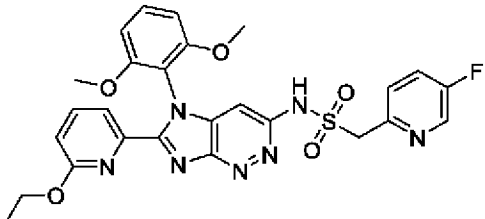
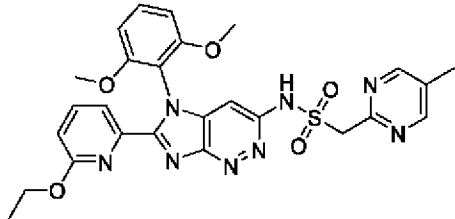
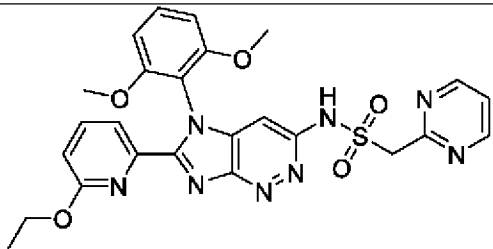
		метилфенил)метансульфонамид	
101		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-((6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-Ь]пирозин-6-ил)-5-метилпирозин-2-сульфонамид	А
102		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-((6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-Ь]пирозин-6-ил)пирозин-2-сульфонамид	В
103		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-((6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-Ь]пирозин-6-ил)-4-(фторметил)бензолсульфонамид	А
104		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-((6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-Ь]пирозин-6-ил)пирозин-3-сульфонамид	В
105		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-((6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-Ь]пирозин-6-ил)-1-(5-фторметил)пирозин-2-сульфонамид	А

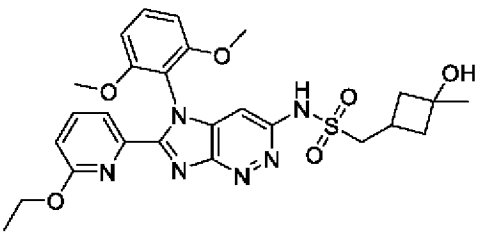
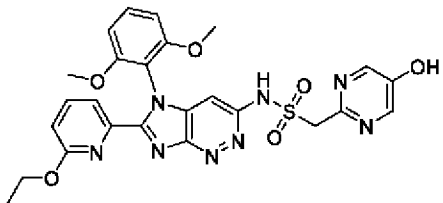
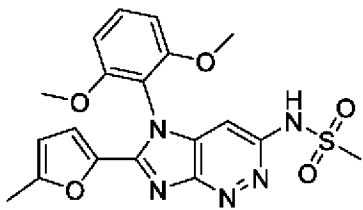
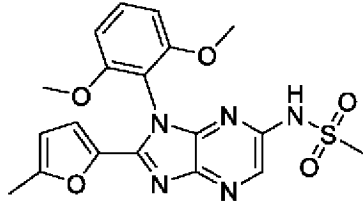
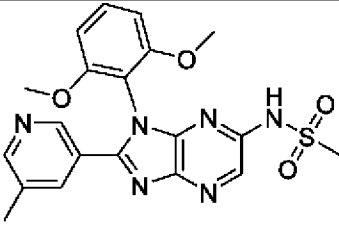
		фторпиримидин-2-ил)метансульфонамид	
106		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)-4-(дифторметил)бензолсульфонамид	В
107		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)-1-(3-фтор-4-метилфенил)метансульфонамид	А
108		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)-1-(4-фторфенил)метансульфонамид	А
109		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид	В

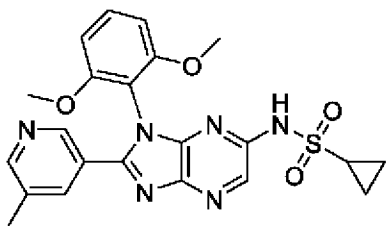
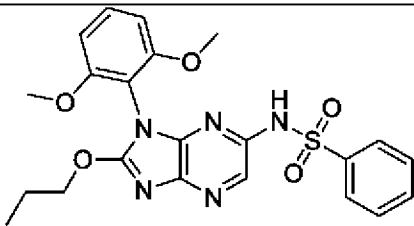
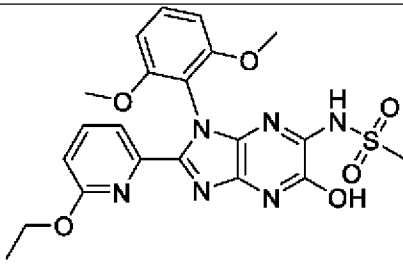
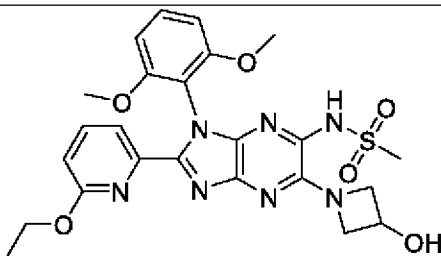
110		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)бут-2-ин-1-сульфонамид	А
111		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонамид	В
112		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил) -N'-метил-N'-циклопропилсульфамид	А
113		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфонамид (ANPA-0003489)	В
114		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-1-(5-	В

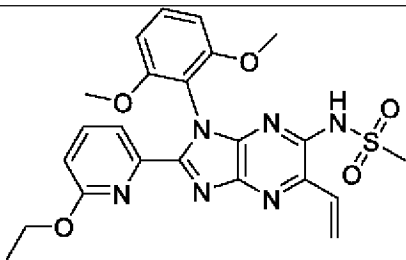
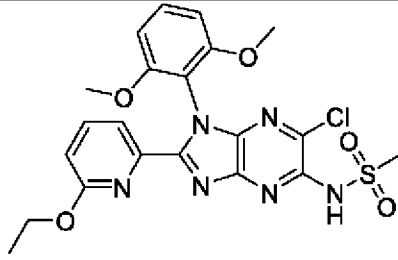
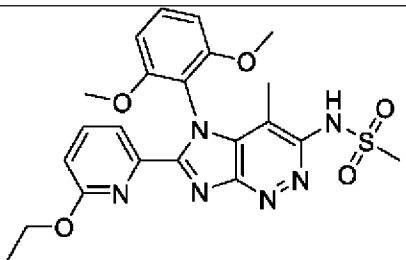
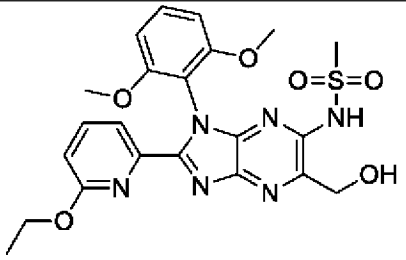
		метилпиридин-2-ил)метансульфонамид	
115		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)-1-((1 <i>r</i> , 3 <i>r</i>)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид	А
116		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид	В
117		N-(5-Хлор-1-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
118		N-(5-Хлор-1-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)циклопропансульфонамид	В

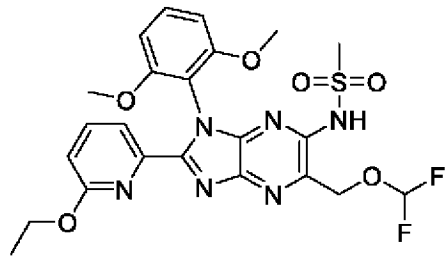
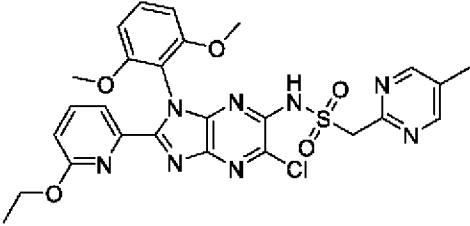
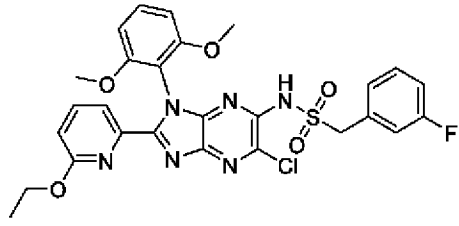
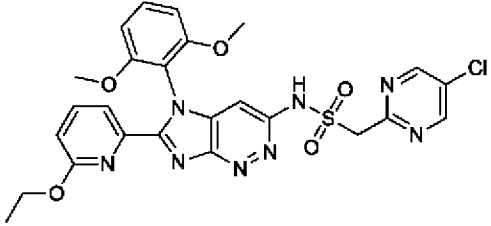
119		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)циклопропансульфонамид	В
120		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-5-фторпиридин-2-сульфонамид	А
121		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)морфолин-4-сульфонамид	В
122		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(4-фторфенил)метансульфонамид	А
123		1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид	А

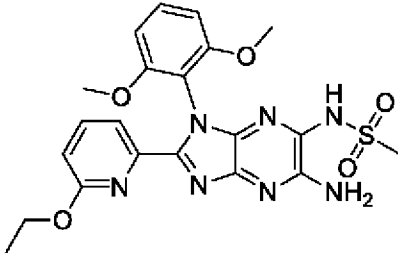
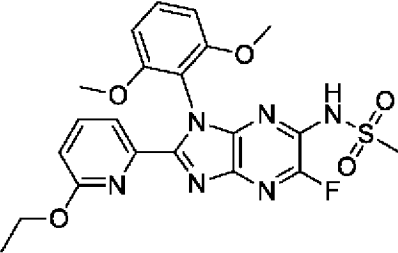
124		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид	А
125		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид	А
126		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид	А
127		N-(5-(2,6-Диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид	А

128		N-(5-(2,6-Диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид	А
129		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-гидроксипиримидин-2-ил)метансульфонамид	В
130		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид	С
131		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
132		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пирозин-6-	С

		ил)метансульфонами д	
133		N-(1-(2,6- диметоксифенил)-2- (5-метилпиридин-3- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)циклопропансуль фонамид	С
134		N-(1-(2,6- Диметоксифенил)-2- пропокси-1H- имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)бензолсульфонам ид	С
135		N-(1-(2,6- Диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-5-гидрокси-1H- имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)метансульфонами д	В
136		N-(1-(2,6- Диметоксифенил)-2- (6-этоксипиридин-2- ил)-5-(3- гидроксиазетидин-1- ил)-1H-имидазо[4,5- b]пирозин-6- ил)метансульфонами д	С

137		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-винил-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
138		N-(6-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-5-ил)метансульфонамид	В
139		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7H-имидазо[4,5- <i>c</i>]пиридазинил)метансульфонамид	В
140		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В

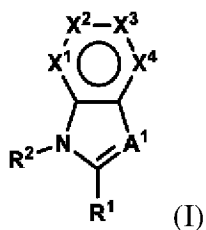
141		N-(5-((Дифторметокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
142		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид	А
143		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(3-фторфенил)метансульфонамид	В
144		1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-c]пиридазинил)метансульфонамид	А

145		N-(5-Амино-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В
146		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-фтор-1Н-имидазо[4,5-б]пирозин-6-ил)метансульфонамид	В

Описан целый ряд вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения можно внести разные изменения. Соответственно, другие варианты осуществления входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

A¹ означает CH или N;

каждый из X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих:
N и CR³;

R¹ означает:

(i) -(Y¹)_n-Y², где:

n равно 0 или 1;

Y¹ означает C₁₋₆ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-6 R^a; и

Y² означает:

(a) C₃₋₁₀ циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b;

(b) C₆₋₁₀ арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c;

(c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c, или

(d) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b,

или

(ii) -Z¹-Z²-Z³, где:

Z¹ означает C₁₋₃ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a;

Z² означает -N(H)-, -N(R^d)-, -O- или -S-; и

Z³ означает C₂₋₇ алкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a;

или

(iii) C₃₋₁₀ алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a;

или

(iv) -Z⁴-Z⁵-Z⁶-Y², где:

Z⁴ означает C₁₋₃ алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a;

Z^5 означает $-N(H)-$, $-N(R^d)-$, $-O-$ или $-S-$;

Z^6 означает C_{1-4} алкилен, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^a ; и

Y^2 является таким, как определено выше;

R^2 означает:

(i) C_{6-10} арил, который необязательно дополнительно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(ii) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c ;

(iii) C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ;

(iv) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b ; или

(v) C_{1-10} алкил, который необязательно замещен с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ;

в каждом случае R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: $-L^4-$, R^4 , H и R^c ;

в каждом случае L^4 независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) ординарная связь;

(ii) $N(H)$, $N(R^d)$ или $N(R^4)$;

(iii) $-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}-$;

(iv) $-S(O)_{1-2}N(H)-$ или $-S(O)_{1-2}N(R^d)-$;

(v) $-O-$;

(vi) $-S(O)_{0-2}-$;

(vii) $-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

(viii) $-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$;

(ix) $-C\equiv C-$;

(x) $-N(H)S(O)(=NH)-$, $-N(R^d)S(O)(=NH)-$, $-N(H)S(O)(=NR^d)-$ или $-N(R^d)S(O)(=NR^d)-$;

(xi) $-S(O)(=NH)NH-$, $-S(O)(=NR^d)NH-$, $-S(O)(=NH)NR^d-$ или $-S(O)(=NR^d)NR^d-$;

(xii) $-S(O)(=NH)-$ или $-S(O)(=NR^d)-$; и

(xiii) $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$;

в каждом случае R^4 независимо означает:

(i) $-(Y^3)_p-Y^4$, где:

p равно 0 или 1;

Y^3 означает C_{1-6} алкилен или C_{1-6} алкенилен, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-6 R^a ; и

Y^4 означает:

(a) C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b ,

(b) C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c ;

(c) гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , или

(d) гетероциклил, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b ,

или

(ii) C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкенил или C_{1-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ;

в каждом случае R^a независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -OH; -F; -Cl; -Br; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); цианогруппа и C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-6} алкил; C_{1-4} галогеналкил; -OH; оксогруппа; -F; -Cl; -Br; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкоксигруппа; C_{1-4} галогеналкоксигруппа; $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил); $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); цианогруппа; и C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) галоген;

(ii) цианогруппа;

(iii) C_{1-6} алкил;

(iv) C_{2-6} алкенил;

(v) C_{2-6} алкинил;

(vi) C_{1-4} галогеналкил;

(vii) C_{1-4} алкоксигруппа;

(viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;

(ix) $-(C_{0-3}$ алкилен)- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;

(x) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил);

(xi) $-NR^eR^f$;

(xii) -OH;

- (xiii) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа;
- (xv) $-NO_2$;
- (xvi) $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил);
- (xvii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил);
- (xviii) $-C(=O)OH$,
- (xix) $-C(=O)N(R')(R'')$ и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа;

в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

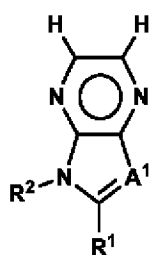
- (i) галоген;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) $-OH$;
- (iv) $-NO_2$;
- (v) $-C(=O)(C_{1-4}$ алкил);
- (vi) $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил);
- (vii) $-C(=O)OH$; и
- (viii) $-NH_2$;

R^d выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-C(O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); $-OH$; и C_{1-4} алкоксигруппа;

в каждом случае R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H ; C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-C(O)(C_{1-4}$ алкил); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкил); $-OH$; и C_{1-4} алкоксигруппа; или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует кольцо, включающее 3-8 кольцевых атомов, где кольцо включает: (а) 1-7 кольцевых атомов углерода, каждый из которых замещен с помощью 1-2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: H и C_{1-3} алкил; и (б) 0-3 кольцевых гетероатома (в дополнение атомам азота, присоединенным к R' и R''), которые все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $N(R^d)$, O и S ; и

в каждом случае R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и C_{1-4} алкил; или R' и R'' вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует кольцо, включающее 3-8 кольцевых атомов, где кольцо включает: (а) 1-7 кольцевых атомов углерода, каждый из которых замещен с помощью 1-2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: H и C_{1-3} алкил; и (б) 0-3 кольцевых гетероатома (в дополнение атомам азота, присоединенным к R' и R''), которые все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $N(R^d)$, O и S ;

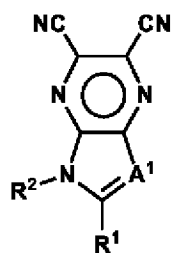
при условии, что, если соединение описывается формулой (I-1):



(I-1),

R^1 не означает незамещенный фенил, пара-диметиламинофенил, пара-аминосульфонилфенил и незамещенный 4-пиридинил;

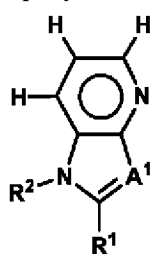
если соединение описывается формулой (I-2):



(I-2),

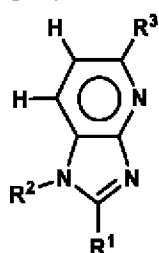
R^1 не означает незамещенный фенил;

при условии, что соединение не описывается формулой (I-3):



(I-3);

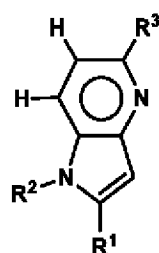
при условии, что, если соединение описывается формулой (I-4):



(I-4),

R^1 не означает пара-фторфенил; и

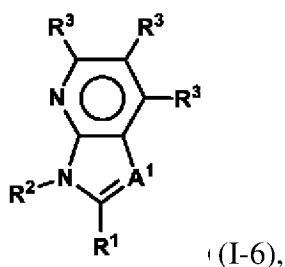
при условии, что, если соединение описывается формулой (I-5):



(I-5),

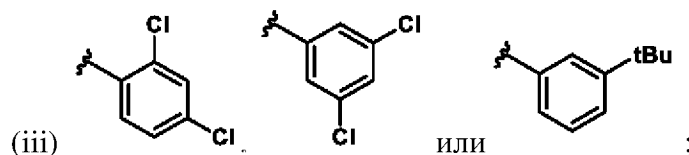
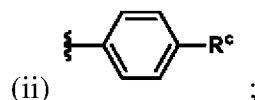
R^3 не означает трифторметил; и

при условии, что, если соединение описывается формулой (I-6):

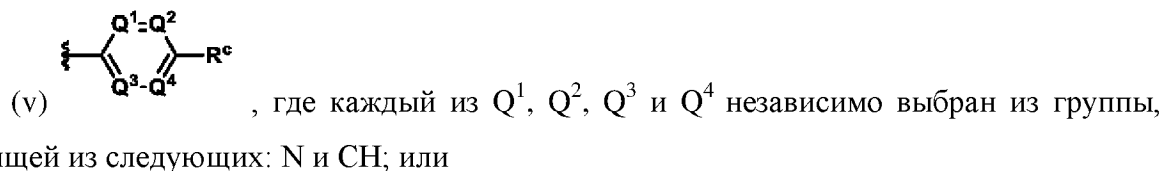


R^2 не означает:

(i) незамещенный фенил;



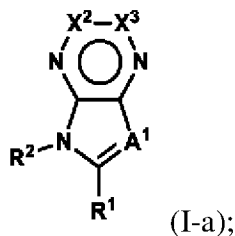
(iv) незамещенный пиридирил;



(vi) гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^c .

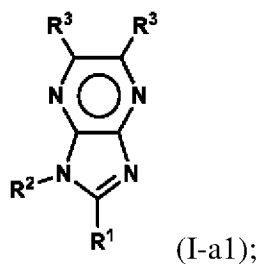
2. Соединение по п. 1, где 1-2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо означают N; и 2-3 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 все независимо выбраны из числа CR^3 .

3. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой (I-a):



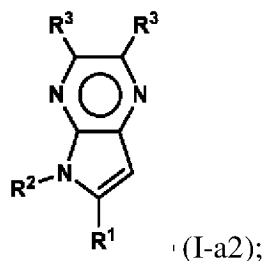
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где соединение описывается формулой (I-a1):



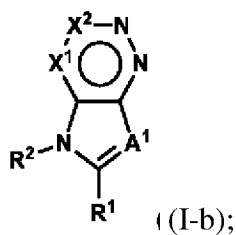
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из п.п. 1-3, где соединение описывается формулой (I-a2):



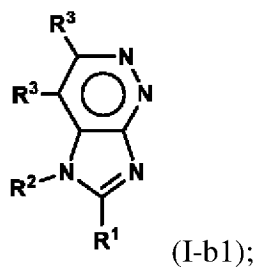
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой (I-b):



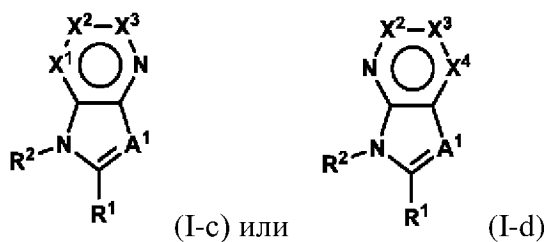
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из п.п. 1 и 6, где соединение описывается формулой (I-b1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

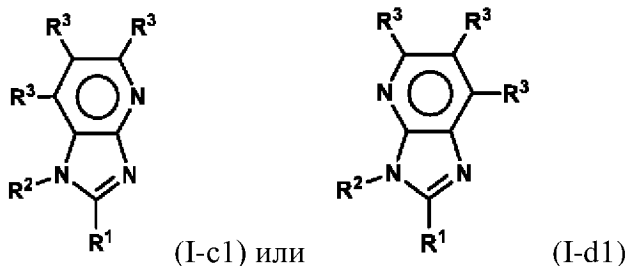
8. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой (I-c) или (I-d):



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из п.п. 1 и 8, где соединение описывается формулой (I-

c1) или (I-d1):



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$.
11. Соединение по любому из п.п. 1-10, где n равно 0.
12. Соединение по любому из п.п. 1-10, где n равно 1.
13. Соединение по п. 12, где Y^1 означает C_{1-3} алкилен.
14. Соединение по любому из п.п. 1-13, где Y^2 означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .
15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где Y^2 означает гетероарил, включающий 5-6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .
16. Соединение по любому из п.п. 1-15, где Y^2 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома представляют собой N и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .
17. Соединение по п. 16, где Y^2 означает пиридил (например, 2-пиридил или 6-пиридил), где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .
18. Соединение по п. 17, где Y^2 означает пиридил (например, 2-пиридил или 6-пиридил), где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены одним независимо выбранным R^c .
19. Соединение по любому из п.п. 1-15, где Y^2 означает гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-3 независимо выбранных R^c .
20. Соединение по п. 19, где Y^2 означает фуранил, где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-2 (например, 1) независимо выбранных R^c .

21. Соединение по любому из п.п. 14-20, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (iii) C_{1-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3}$ алкилен)- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа; и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

22. Соединение по любому из п.п. 14-20, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

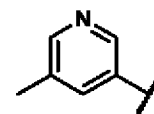
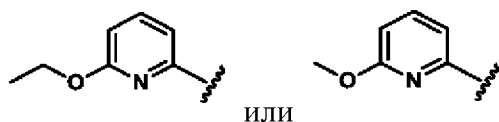
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа (например, OCH_2CF_3 или OCF_3);
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа; и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа (например, циклопропоксигруппа).

23. Соединение по любому из п.п. 14-20, где в каждом случае R^c означает независимо выбранную C_{1-4} алкоксигруппу (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$).

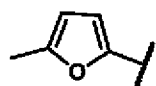
24. Соединение по любому из п.п. 14-20, где в каждом случае R^c независимо выбран из числа C_{1-6} алкилов (например, метил).

25. Соединение по любому из п.п. 14-24, где n равно 0.

26. Соединение по любому из п.п. 1-11, 14-18 и 21-23, где R^1 означает:



27. Соединение по любому из п.п. 1-11, 14-18, 21 и 24, где R^1 означает



28. Соединение по любому из п.п. 1-11, 14-15, 19-21 и 24, где R^1 означает

29. Соединение по любому из п.п. 1-28, где R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

30. Соединение по любому из п.п. 1-29, где R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

31. Соединение по любому из п.п. 1-30, где R^2 означает фенил, который

необязательно замещен с помощью 1-2 R^c .

32. Соединение по любому из п.п. 1-31, где R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 2 R^c .

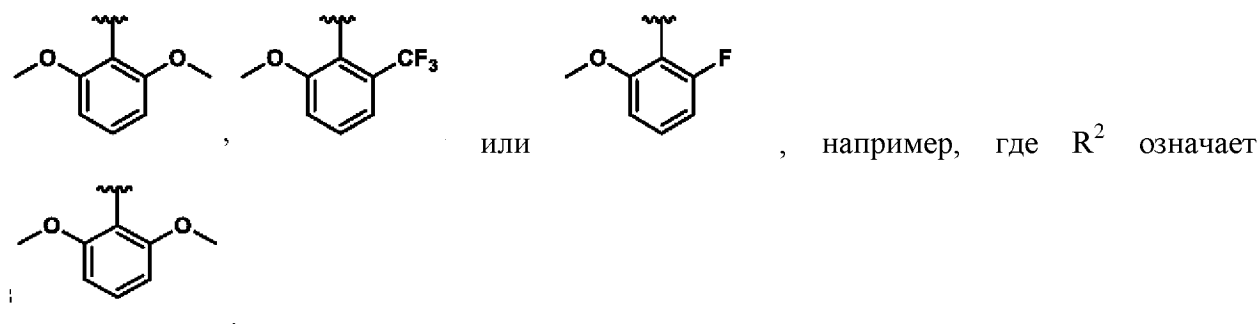
33. Соединение по любому из п.п. 29-32, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген (например, F);
- (vi) C_{1-4} галогеналкил (например, CF_3);
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

34. Соединение по любому из п.п. 29-33, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген, C_{1-4} алкоксигруппа, и C_{1-4} галогеналкил.

35. Соединение по любому из п.п. 29-34, где в каждом случае R^c независимо означает $-OCH_3$, CF_3 , или F.

36. Соединение по любому из п.п. 1-35, где R^2 означает:



37. Соединение по любому из п.п. 1-28, где R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

38. Соединение по любому из п.п. 1-28 и 37, где R^2 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и $N(R^d)$ и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

39. Соединение по любому из п.п. 1-28 и 37-38, где R^2 означает пиридинил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^c .

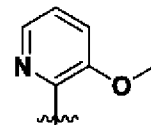
40. Соединение по любому из п.п. 1-28 и 37-39, где каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген
- (vi) C_{1-4} галогеналкил (например, CF_3);
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;

(viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и

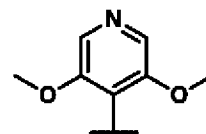
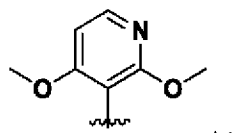
(xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

41. Соединение по любому из п.п. 1-28 и 37-39, где каждый R^c независимо означает C_{1-4} алкоксигруппу (например, метоксигруппу).



42. Соединение по любому из п.п. 1-28 и 37-41, где R^2 означает:

или



43. Соединение по любому из п.п. 1-28 и 37-41, где R^2 означает

44. Соединение по любому из п.п. 1-43, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$.

45. Соединение по любому из п.п. 1-44, где в одном случае R^3 означает H или R^c (например, R^c может означать галоген, например, Br или Cl; или R^c может означать $-OH$ или NH_2).

46. Соединение по любому из п.п. 1-45, где в одном случае R^3 означает H.

47. Соединение по любому из п.п. 1-46, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и в каждом из остальных случаев R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и R^c (например, R^c может означать галоген, например, Br или Cl; или R^c может означать NH_2).

48. Соединение по любому из п.п. 1-47, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ и в каждом из остальных случаев R^3 означает H.

49. Соединение по любому из п.п. 1-47, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ и в одном случае R^3 означает R^c (например, R^c может означать галоген, например, Br или Cl (например, R^c может означать Cl)).

50. Соединение по любому из п.п. 1-49, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ и в одном случае R^3 означает H.

51. Соединение по любому из п.п. 1-43, где в двух случаях R^3 независимо выбраны из числа $-L^4-R^4$.

52. Соединение по любому из п.п. 1-43 и 51, где в любом другом случае R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: H и R^c .

53. Соединение по любому из п.п. 1-43 и 51-52, где в любом другом случае R^3 означает H.

54. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$).

55. Соединение по любому из п.п. 1-54, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2$.

56. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$.
57. Соединение по любому из п.п. 1-53 и 56, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$.
58. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает $-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$.
59. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает $-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$.
60. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает ординарную связь.
61. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает $C\equiv C$.
62. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 означает $-O-$.
63. Соединение по любому из п.п. 1-53, где L^4 выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$.
64. Соединение по любому из п.п. 1-53 и 63, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$).
65. Соединение по любому из п.п. 1-53 и 63, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$, например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$).
66. Соединение по любому из п.п. 1-65, где R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$.
67. Соединение по любому из п.п. 1-66, где p равно 1.
68. Соединение по любому из п.п. 1-67, где Y^3 означает C_{1-3} алкилен.
69. Соединение по любому из п.п. 1-68, где Y^3 означает CH_2 или CH_2-CH_2 .
70. Соединение по любому из п.п. 1-66, где p равно 0.
71. Соединение по любому из п.п. 1-70, где Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .
72. Соединение по любому из п.п. 1-71, где Y^4 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c .
73. Соединение по п. 71 или 72, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:
- (i) галоген;
 - (ii) цианогруппа;
 - (iii) C_{1-6} алкил;
 - (iv) C_{2-6} алкенил;
 - (v) C_{2-6} алкинил;
 - (vi) C_{1-4} галогеналкил;
 - (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
 - (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
 - (ix) $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
 - (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа и
 - (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.
74. Соединение по п. 71 или 72, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:
- (i) галоген;

- (iii) C₁₋₆ алкил;
- (vi) C₁₋₄ галогеналкил;
- (vii) C₁₋₄ алкоксигруппа; и
- (viii) C₁₋₄ галогеналкоксигруппа.

75. Соединение по п. 71 или 72, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (vii) C₁₋₄ алкоксигруппа;
- (viii) C₁₋₄ галогеналкоксигруппа; и
- (xiv) -C₁₋₄ тиаалкоксигруппа.

76. Соединение по любому из п.п. 1-72, где Y⁴ означает C₆₋₁₀ арил (например, фенил), который является незамещенным.

77. Соединение по любому из п.п. 1-70, где Y⁴ означает C₃₋₆ (например, C₃₋₄ или C₆) циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b.

78. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 77, где Y⁴ означает циклопропил или циклобутил, который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b.

79. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 77, где Y⁴ означает C₆ циклоалкил (например, циклогексил), который необязательно замещен с помощью 1-2 R^b.

80. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 77-79, где в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ галогеналкил и -ОН (например, R^b может означать ОН; и/или R^b может означать C₁₋₆ алкил, такой как метил).

81. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 77, где Y⁴ означает C₃₋₆ (например, C₃₋₄ или C₆) циклоалкил, который является незамещенным.

82. Соединение по п. 81, где Y⁴ означает незамещенный циклопропил или незамещенный циклобутил (например, незамещенный циклопропил).

83. Соединение по любому из п.п. 1-70, где Y⁴ означает гетероарил, включающий 5-10 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S, и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c.

84. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 83, где Y⁴ означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и N(R^d), и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c.

85. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 83-84, где Y⁴ означает пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, или 4-пиридинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил или 5-пиримидинил) или пиазинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^c.

86. Соединение по любому из п.п. 83-85, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген;
- (ii) цианогруппа;
- (iii) C_{1-6} алкил;
- (iv) C_{2-6} алкенил;
- (v) C_{2-6} алкинил;
- (vi) C_{1-4} галогеналкил;
- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа;
- (ix) $-(C_{0-3}$ алкилен)- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 независимо выбранных C_{1-4} алкилов;
- (xii) OH;
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиаалкоксигруппа и
- (xx) C_{3-6} циклоалкоксигруппа.

87. Соединение по п. 86, где в каждом случае R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) галоген (например, F, Cl);
- (iii) C_{1-6} алкил (например, метил); и
- (xii) OH.

88. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 83-85, где Y^4 означает пиридинил, пиримидинил или пиразинил, каждый из которых является незамещенным.

89. Соединение по любому из п.п. 1-70, где Y^4 означает гетероцикл, включающий 3-10 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

90. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 89, где Y^4 означает гетероцикл, включающий 4-6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

91. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 89-90, где Y^4 означает гетероцикл, включающий 4 кольцевых атома, где 1 кольцевым атомом является гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b .

92. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 89-91, где Y^4 означает оксетанил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, незамещенный оксетанил).

93. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 89-91, где Y^4 означает азетидинил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например,

азетидинил, замещенный одним R^b).

94. Соединение по любому из п.п. 1-70 и 89-90, где Y^4 означает гетероциклил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$ и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклического кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^b .

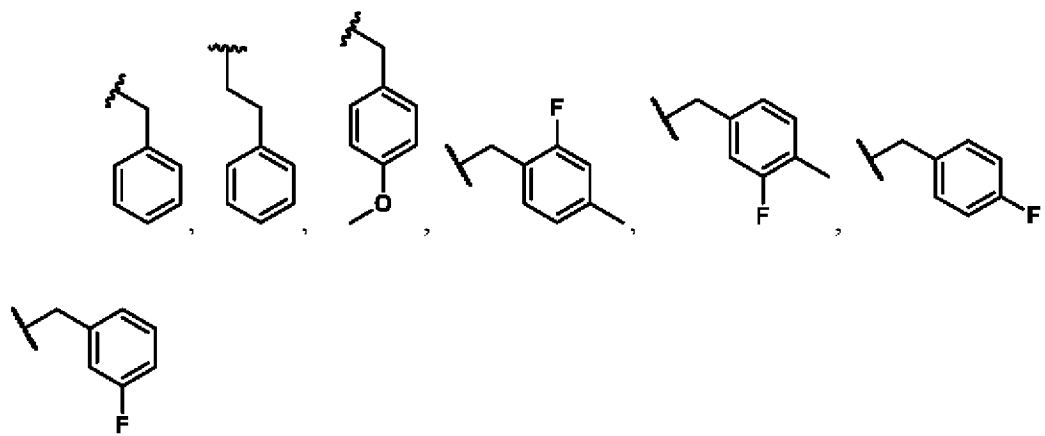
95. Соединение по любому из п.п. 1-70, 89-90 и 94, где Y^4 выбран из группы, состоящей из следующих: тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^b .

96. Соединение по любому из п.п. 1-70, 89-90 и 94-95, где Y^4 выбран из группы, состоящей из следующих: тетрагидропиранил, пиперидинил и морфолинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^b .

97. Соединение по любому из п.п. 89-96, где в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, оксогруппа и -ОН.

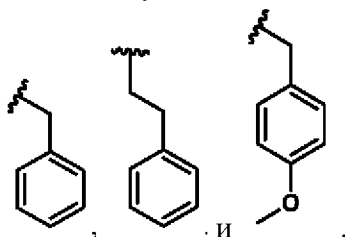
98. Соединение по любому из п.п. 89-96, где в каждом случае R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил и -ОН (например, R^b может означать ОН).

99. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 71-76, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

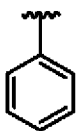


и

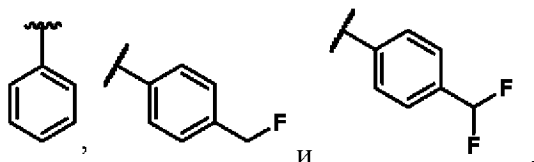
100. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 71-76, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



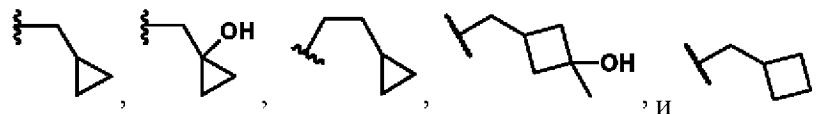
101. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 71-76, где R^4 означает:



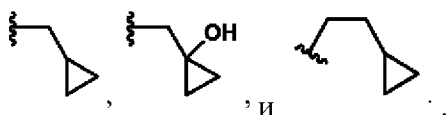
102. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 71-76, где R^4 означает:



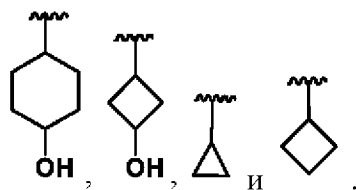
103. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 77-82, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



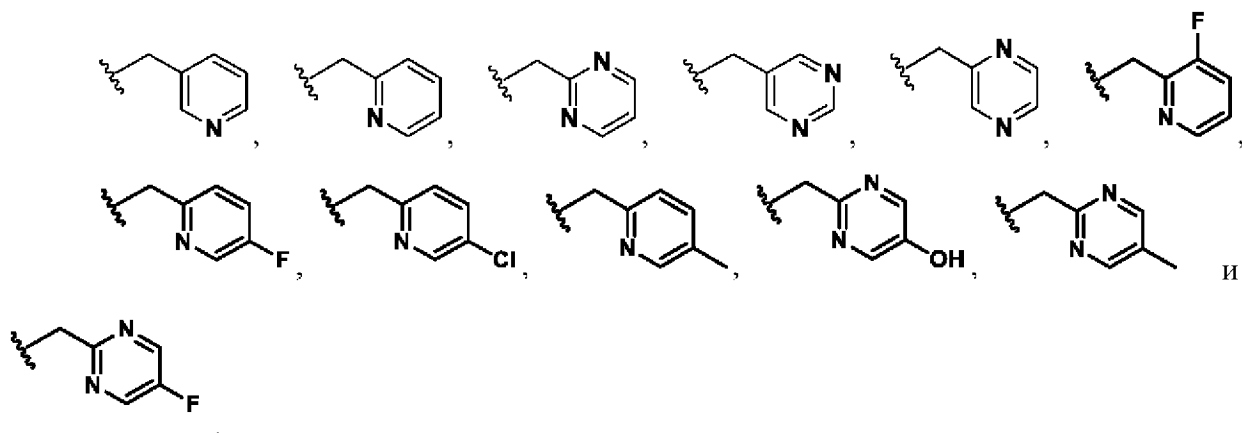
104. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 77-82, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



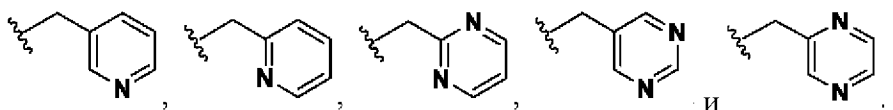
105. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 77-82, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



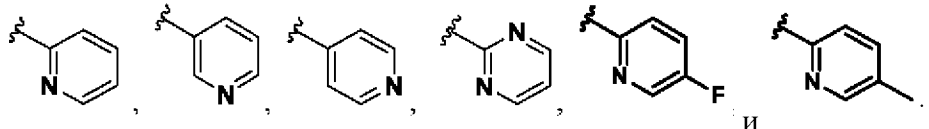
106. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 83-88, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



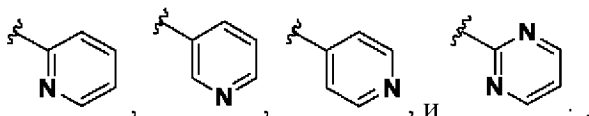
107. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 83-88, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



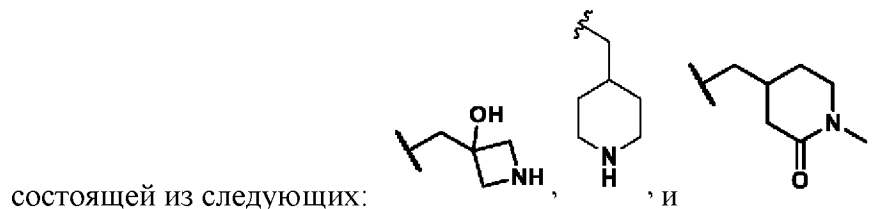
108. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 83-88, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



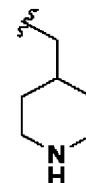
109. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 83-88, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



110. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 89-98, где R^4 выбран из группы,

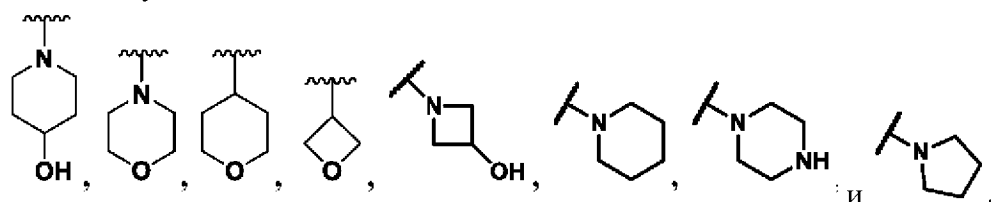


состоящей из следующих:

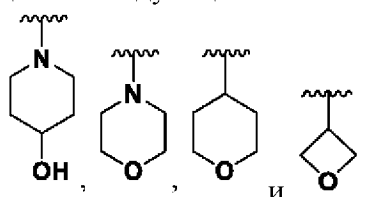


111. Соединение по любому из п.п. 1-69 и 89-98, где R^4 означает

112. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 89-98, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



113. Соединение по любому из п.п. 1-66, 70 и 89-98, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



114. Соединение по любому из п.п. 1-65, где R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a .

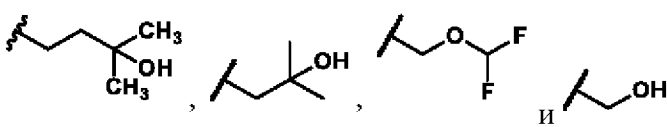
115. Соединение по любому из п.п. 1-65 и 114, где R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a .

116. Соединение по любому из п.п. 1-65 и 114-115, где R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a .

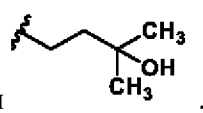
117. Соединение по любому из п.п. 1-65 и 114-116, где в каждом случае R^a независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа.

118. Соединение по любому из п.п. 1-65 и 114-117, где в каждом случае R^a независимо означает -OH.

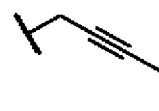
119. Соединение по любому из п.п. 1-65 и 114-118, где R^4 выбран из группы,

состоящей из следующих: метил, этил,  и .

120. Соединение по любому из п.п. 1-65 и 114-118, где R^4 выбран из группы,

состоящей из следующих: метил и .

121. Соединение по любому из п.п. 1-65, где R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4}) алкинил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо

выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкинил, такой как ).

122. Соединение по любому из п.п. 1-65, где R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4}) алкенил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкенил, такой как винил).

123. Соединение по любому из п.п. 1-53, где:

$-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $C\equiv C$, ординарная связь, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^d)-$ и $-N(H)C(O)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $-(Y^3)_p-Y^4$.

124. Соединение по любому из п.п. 1-53 и 123, где:

$-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, ординарная связь, $-NH-$, $-N(R^4)-$ и $-N(H)C(O)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ; и

(ii) $-(Y^3)_p-Y^4$.

125. Соединение по любому из п.п. 1-53, где:

$-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)S(O)_2N(H)-$, -

$\text{N(H)S(O)}_2\text{N(R}^d\text{)-}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, ординарная связь, -C(O)N(H)- , -N(H)- , $\text{-N(R}^4\text{)-}$, $\text{-N(R}^d\text{)-}$ и -N(H)C(O)- ; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

126. Соединение по любому из п.п. 1-53 и 125, где:

-L^4 выбран из группы, состоящей из следующих: $\text{-N(H)S(O)}_2\text{-}$, $\text{-N(H)S(O)}_2\text{N(H)-}$ и $\text{-N(H)S(O)}_2\text{N(R}^d\text{)-}$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

(i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;

(ii) $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$; и

(iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

127. Соединение по любому из п.п. 123-126, где -L^4 означает $\text{-N(H)S(O)}_2\text{-}$.

128. Соединение по любому из п.п. 125-126, где -L^4 означает $\text{-N(H)S(O)}_2\text{N(H)-}$ или $\text{-N(H)S(O)}_2\text{N(R}^d\text{)-}$.

129. Соединение по любому из п.п. 123-125, где -L^4 означает ординарную связь.

130. Соединение по любому из п.п. 123-125, где -L^4 означает -NH- или $\text{-N(R}^4\text{)-}$.

131. Соединение по любому из п.п. 123-125, где -L^4 означает -N(H)C(O)- .

132. Соединение по любому из п.п. 123-131, где R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a .

133. Соединение по любому из п.п. 123-131, где R^4 означает C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

134. Соединение по п. 133, где R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-5}) алкинил, который необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a (например,



незамещенный C_{2-5} алкинил, такой как).

135. Соединение по п. 123-131, где R^4 означает $\text{-(Y}^3\text{)}_p\text{-Y}^4$.

136. Соединение по п. 135, где Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

137. Соединение по п. 136, где Y^4 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c .

138. Соединение по п. 135, где Y^4 означает C_{3-6} (например, C_{3-4} или C_6) циклоалкил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^b .

139. Соединение по п. 138, где Y^4 означает C_{3-4} циклоалкил или C_6 циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 R^b (например, R^b может

означать -ОН).

140. Соединение по п. 135, где Y^4 означает гетероциклил, включающий 4-6 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b.

141. Соединение по п. 140, где Y^4 означает гетероциклил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, Y^4 может означать тетрагидропиранил, пиперидинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^b).

142. Соединение по п. 140, где Y^4 означает гетероциклил, включающий 4 кольцевых атома, где 1-3 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O, и где один или большее количество атомов углерода гетероциклильного кольца необязательно замещены с помощью 1-2 независимо выбранных R^b (например, Y^4 может означать оксетанил; или Y^4 может означать азетидинил).

143. Соединение по п. 135, где Y^4 означает гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где 1-4 кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и N(R^d), и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c.

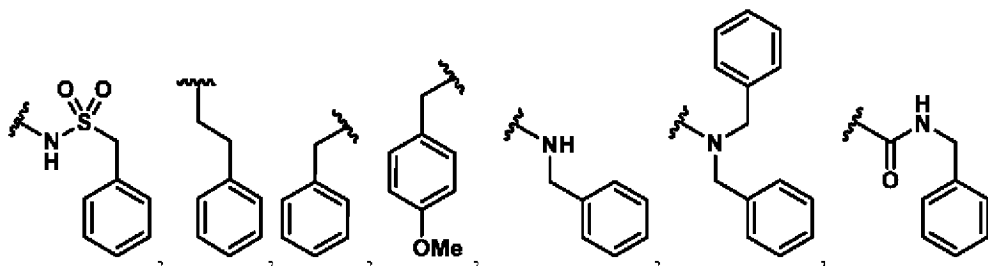
144. Соединение по п. 143, где Y^4 означает пиридинил (например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, или 4-пиридинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил или 5-пиримидинил) или пиазинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 независимо выбранных R^c.

145. Соединение по любому из п.п. 135-144, где p равно 0.

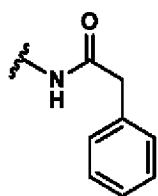
146. Соединение по любому из п.п. 135-144, где p равно 1.

147. Соединение по п. 146, где Y^3 означает C₁₋₃ алкилен (например, CH₂, CH₂-CH₂).

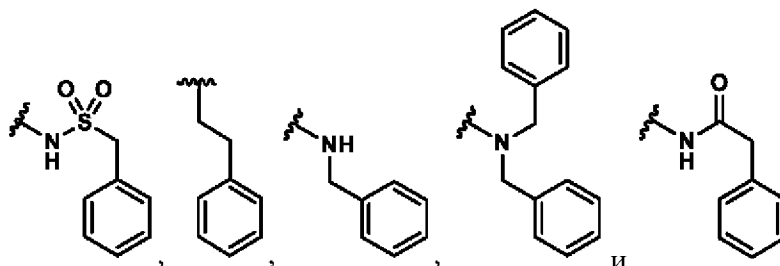
148. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R³ выбран из группы, состоящей из следующих:



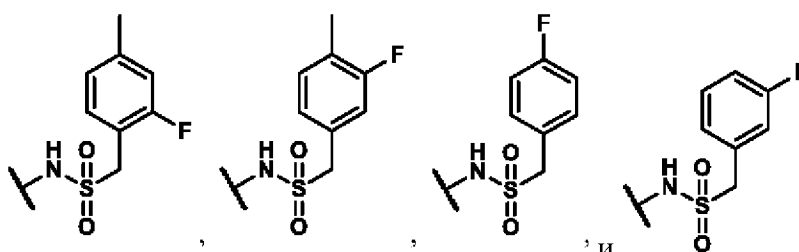
и



149. Соединение по п. 148, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:

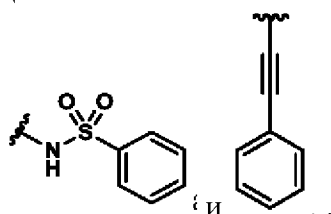


150. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из

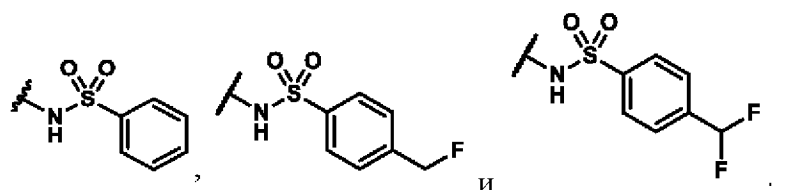


следующих:

151. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:

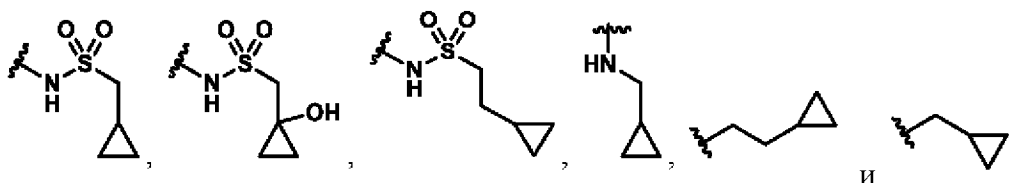


152. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из



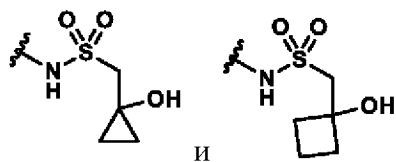
следующих:

153. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:

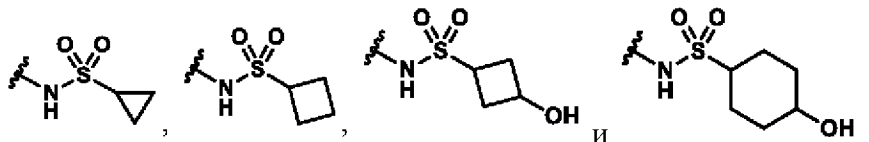


154. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из

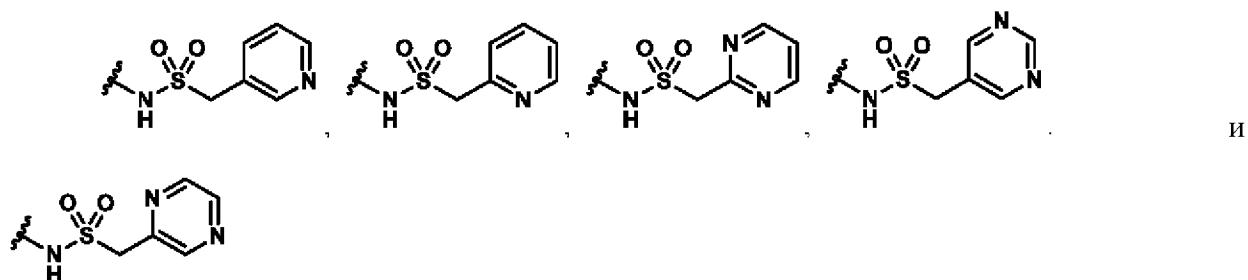
следующих:



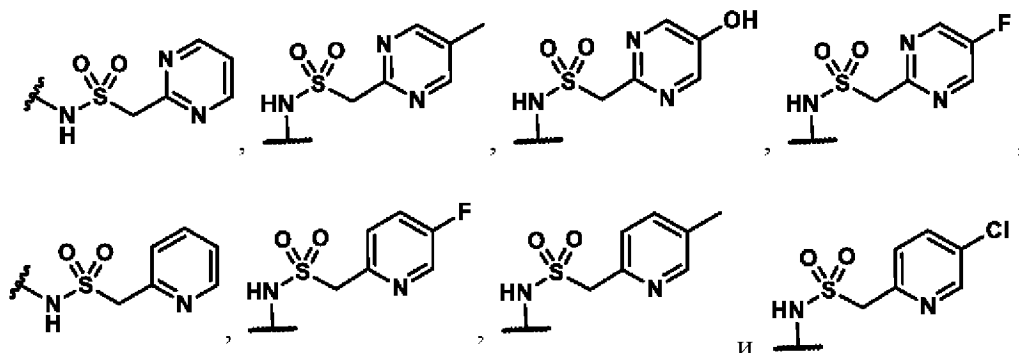
155. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



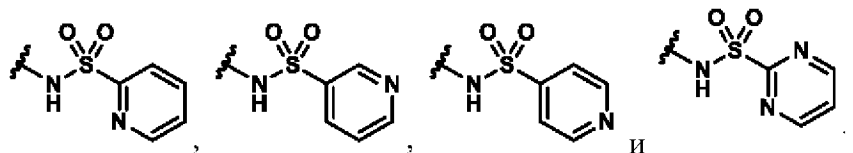
156. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



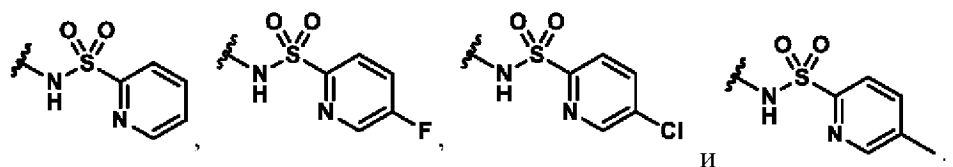
157. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



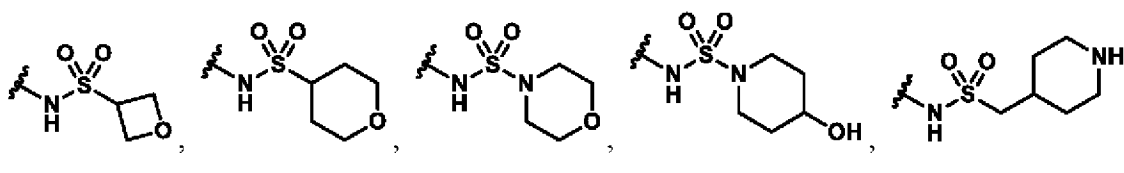
158. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



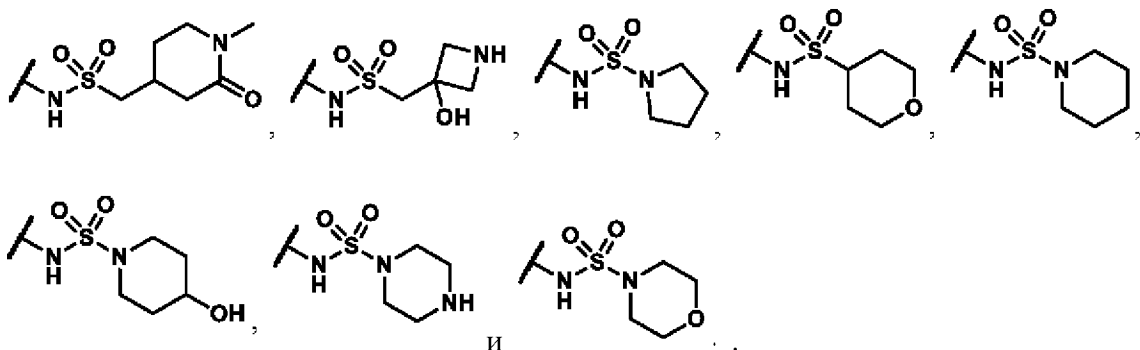
159. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



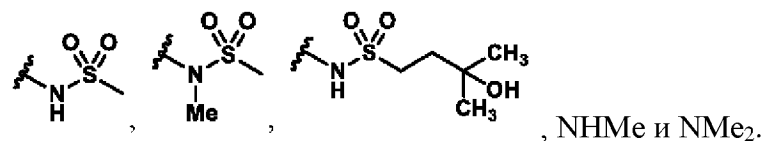
160. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



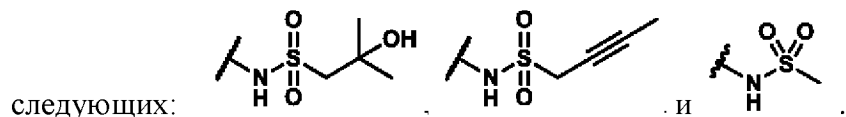
161. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



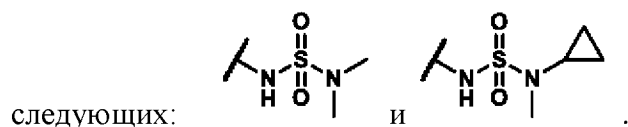
162. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих:



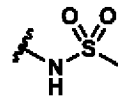
163. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из



164. Соединение по любому из п.п. 1-43, где R^3 выбран из группы, состоящей из



165. Соединение по п. 162 или 163, где в одном случае R^3 означает



166. Соединение по п. 1, где:

R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$; и

R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

167. Соединение по п. 166, где n равно 0.

168. Соединение по любому из п.п. 166-167, где 1-2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означают N; и 2-3 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 все независимо выбраны из числа CR^3 .

169. Соединение по п. 168, где:

один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означает N; и каждый из остальных X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из числа CR^3 ; или

два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 означают N; и каждый из остальных X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из числа CR^3 .

170. Соединение по любому из п.п. 168-169, где 1-2 из X^2 и X^3 все независимо выбраны из числа CR^3 , например, где оба X^2 и X^3 все независимо выбраны из числа CR^3 .

171. Соединение по любому из п.п. 168-170, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$, где R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$; или где R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a .

172. Соединение по п. 171, где R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$; и p равно 1.

173. Соединение по п. 171, где R^4 означает $(Y^3)_p-Y^4$; и p равно 0.

174. Соединение по любому из п.п. 171-173, где в каждом из остальных случаев R^3 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и R^c (например, в каждом из остальных случаев R^3 означает H).

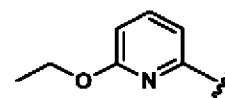
175. Соединение по любому из п.п. 171-174, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$; и в одном случае R^3 означает R^c , такой как галоген.

176. Соединение по любому из п.п. 166-169, где в одном случае R^3 означает R^c (например, Br или Cl, например, Cl); и в каждом из остальных случаев R^3 означает H.

177. Соединение по любому из п.п. 166-176, где Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-20 и 26-28; и каждый R^c , если содержится, независимо является таким, как определено в любом из п.п. 21-24.

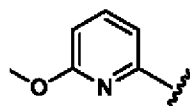
178. Соединение по любому из п.п. 166-176, где Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

179. Соединение по любому из п.п. 166-176, где Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 16-18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

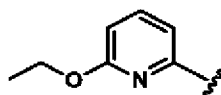


180. Соединение по любому из п.п. 166-176, где R^1 означает

или



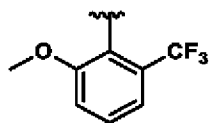
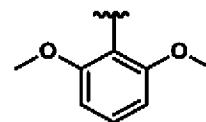
, например, где R^1 означает



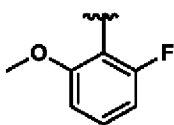
181. Соединение по любому из п.п. 166-180, где R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c или 1-2 R^c или 2 R^c ; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

182. Соединение по любому из п.п. 166-181, где R^2 означает фенил, который

необязательно замещен с помощью 2 R^c , например, где R^2 означает



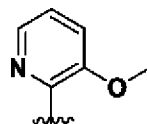
или



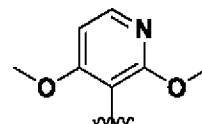
и R^c , если содержится, является таким, как определено

в любом из п.п. 33-35.

183. Соединение по любому из п.п. 166-180, где R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 (например, 6) кольцевых атомов, где 1-4 (например, 1-3) кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), $N(R^d)$, O и S (например, из группы, состоящей из следующих: N, N(H) и $N(R^d)$), и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца optionally замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , например, где R^2 означает пиридинил, который optionally замещен с помощью 1-2 независимо



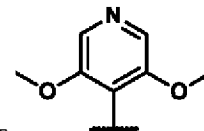
или



; и R^c , если

выбраних R^c , или, например, где R^2 означает

содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 40-41.



184. Соединение по любому из п.п. 166-180, где R^2 означает

185. Соединение по любому из п.п. 171-184, где $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}$ - или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3}$ алкил) $S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2$ -;

$-N(H)C(O)$ - или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)$ -;

$-C(O)NH$ - или $-C(O)N(R^d)$ -;

$-N(H)$ -, $-N(R^d)$ - или $-N(R^4)$ -;

ординарная связь;

$C \equiv C$;

$-O$ -; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)$ -, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)$ -, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)$ - и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)$ -, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(H)$ -) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)$ - (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3}$ алкил)-)).

186. Соединение по любому из п.п. 171-184, где $-L^4$ выбран из группы, состоящей

из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)-$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь; и

$C \equiv C$.

187. Соединение по любому из п.п. 171-184, где $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$; и

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$.

188. Соединение по любому из п.п. 171-184, где $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$)).

189. Соединение по любому из п.п. 171-188, где $-L^4$ означает $-N(H)S(O)_2-$.

190. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c , или где Y^4 означает незамещенный C_{6-10} арил, такой как незамещенный фенил; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 73-75.

191. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^c ; и где в каждом случае R^c , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

(vii) C_{1-4} алкоксигруппа;

(viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и

(xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

192. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77, 78, 79, 81 и 82, и где R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

193. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77-79; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

194. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 является таким, как определено

в любом из п.п. 83-85 и 88; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 86-87.

195. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88.

196. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 97-98.

197. Соединение по любому из п.п. 171-189, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-92, 94 и 96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 98.

198. Соединение по любому из п.п. 171-189, где R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 99-113.

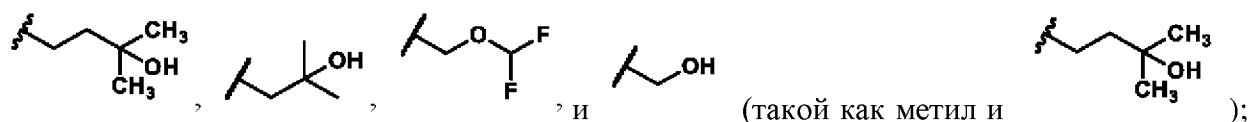
199. Соединение по любому из п.п. 171-189, где R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 100, 101, 104-105, 107, 109, 111 и 113.

200. Соединение по любому из п.п. 171 и 174-189, где:

R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

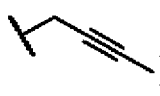
R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a , например, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил,



или

R^4 означает C_{2-10} алкинил (например, C_{2-4} алкинил), который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например,

незамещенный C_{2-4} алкинил, такой как ); или

R^4 означает C_{2-10} алкенил (например, C_{2-4} алкенил), который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкенил, такой как винил); и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, где в каждом случае R^a независимо означает -OH.

201. Соединение по любому из п.п. 171 и 174-189, где:

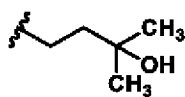
R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо

выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо

выбранных R^a , таких как метил и



; и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, -OH.

202. Соединение по любому из п.п. 171-184, где:

$-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)S(O)_2N(H)-$, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$, $C\equiv C$, ординарная связь, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^d)-$ и $-N(H)C(O)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

203. Соединение по любому из п.п. 171-184, где:

$-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих: $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)S(O)_2N(H)-$ и $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$; и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

204. Соединение по любому из п.п. 171-189, где R^3 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 148-165; или где R^3 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 148-149, 151, 153, 155-156, 158, 160, 162 и 165.

205. Соединение по любому из п.п. 166-169, где каждый из X^2 и X^3 независимо выбран из числа CR^3 ; и каждый из X^1 и X^4 означает N.

206. Соединение по п. 205, где каждый R^3 независимо выбран из числа $-L^4-R^4$.

207. Соединение по п. 206, где в одном случае $-L^4-R^4$ означает $-R^4$ (т. е. в одном случае L^4 означает связь).

208. Соединение по любому из п.п. 205-207, где в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3} \text{ алкил})S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь;

$C\equiv C$;

$-O-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3}$ алкил)-)).

209. Соединение по любому из п.п. 205-207, где в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3}$ алкил) $S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$ или $-N(R^d)C(O)$, например, где L^4 означает $-N(H)C(O)-$;

$-C(O)NH-$ или $-C(O)N(R^d)-$;

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$;

ординарная связь; и

$C\equiv C$.

210. Соединение по любому из п.п. 205-207, где в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_2-$;

$-N(H)C(O)-$; и

$-N(H)-$, $-N(R^d)-$ или $-N(R^4)-$, например, где в другом случае $-L^4$ означает $N(H)S(O)_2-$.

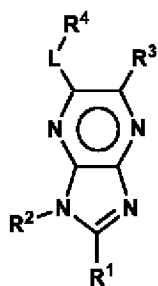
211. Соединение по любому из п.п. 205-207, где в другом случае $-L^4$ выбран из группы, состоящей из следующих:

$-N(H)S(O)_{1-2}-$ или $-N(R^d)S(O)_{1-2}$ (например, $N(C_{1-3}$ алкил) $S(O)_2$), например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_2-$; и

$-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(H)-$, $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ и $-N(R^d)S(O)_{1-2}N(R^d)-$, например, где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(H)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(H)-$) или где L^4 означает $-N(H)S(O)_{1-2}N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(R^d)-$ (например, $-N(H)S(O)_2N(C_{1-3}$ алкил)-)).

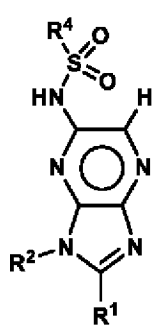
212. Соединение по п. 205, где в одном случае R^3 означает $-L^4-R^4$ (например, L^4 означает $N(H)S(O)_2-$); и в другом случае R^3 означает R^c (например, галоген, например, $-Cl$).

213. Соединение по любому из п.п. 1-4, где соединение описывается формулой (I-a1-a):

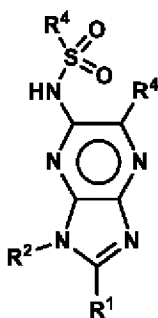


(I-a1-a); или его фармацевтически приемлемая соль.

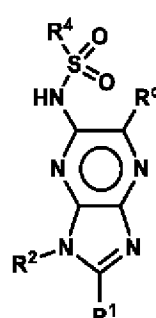
214. Соединение по п. 213, где соединение описывается формулой (I-a1-a1), (I-a1-a2) или (I-a1-a3):



(I-a1-a1),



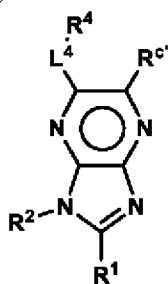
(I-a1-a2) или



(I-a1-a3); или его

фармацевтически приемлемая соль.

215. Соединение по п. 213, где соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a5):



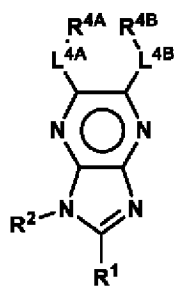
(I-a1-a5); или его фармацевтически приемлемая соль.

216. Соединение по п. 215, где R^{c'} означает галоген (например, -Cl).

217. Соединение по любому из п.п. 215-216, где L⁴ означает -NHS(O)₂-.

218. Соединение по любому из п.п. 215-216, где L⁴ означает -N(H)S(O)₂N(H)- или -N(H)S(O)₂N(R^d)-.

219. Соединение по п. 213, где соединение формулы (I-a1-a) описывается формулой (I-a1-a6):



(I-a1-a6);

где каждый из L^{4A} и L^{4B} независимо выбран из числа L⁴; и каждый из R^{4A} и R^{4B} представляет собой независимо выбранный R⁴; или его фармацевтически приемлемая соль.

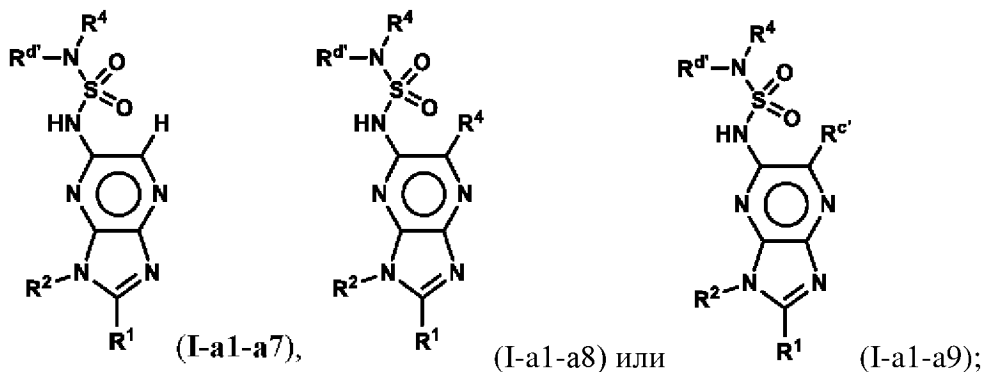
220. Соединение по п. 219, где L^{4B} означает связь.

221. Соединение по любому из п.п. 219-220, где L^{4A} означает -NHS(O)₂-.

222. Соединение по любому из п.п. 219-220, где L^{4A} означает -N(H)S(O)₂N(H)- или -N(H)S(O)₂N(R^d)-.

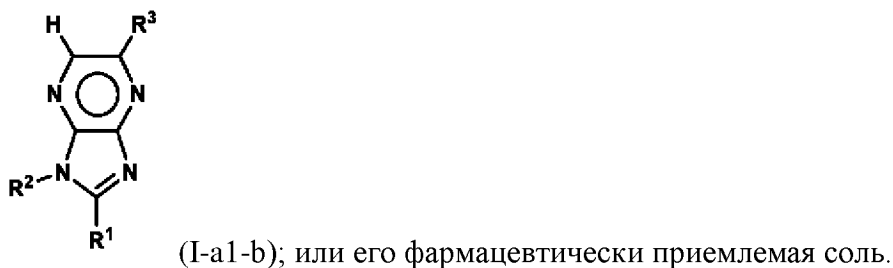
223. Соединение по п. 213, где соединение описывается формулой (I-a1-a7), (I-a1-

a8) или (I-a1-a9):

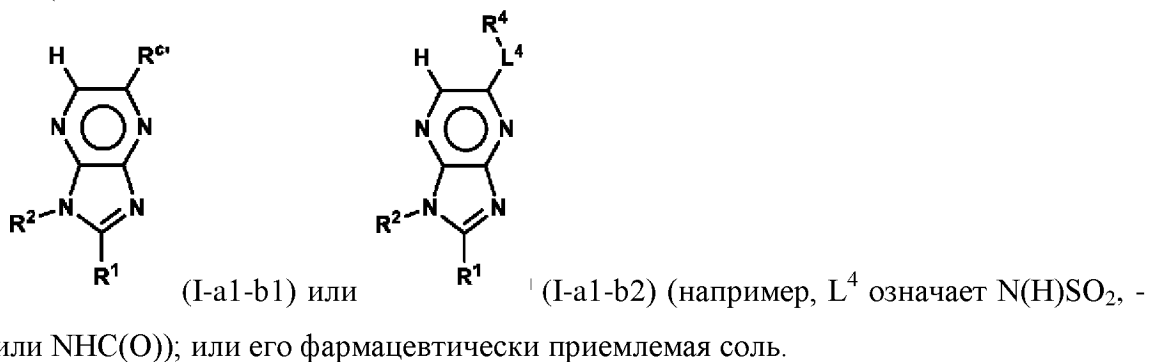


где R^d означает H или R^d (например, H или C_{1-3} алкил); или его фармацевтически приемлемая соль.

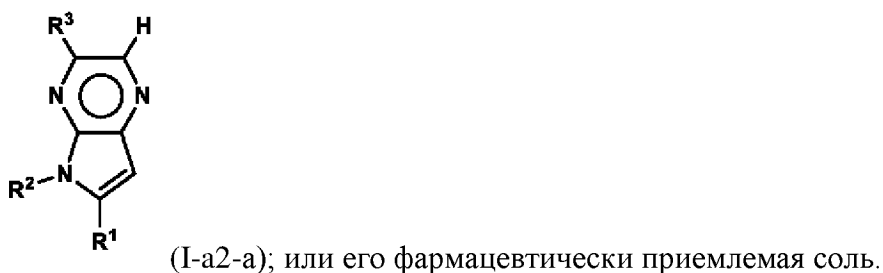
224. Соединение по любому из п.п. 1-4, где соединение описывается формулой (I-a1-b):



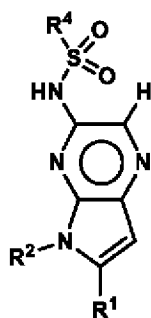
225. Соединение по п. 224, где соединение описывается формулой (I-a1-b1) или формулой (I-a1-b2):



226. Соединение по любому из п.п. 1-3 и 5, где соединение описывается формулой (I-a2-a):

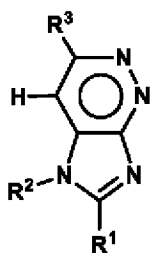


227. Соединение по п. 226, где соединение описывается формулой (I-a2-a1):



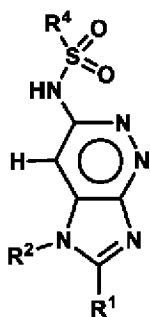
(I-a2-a1); или его фармацевтически приемлемая соль.

228. Соединение по любому из п.п. 1 и 6-7, где соединение описывается формулой (I-b1-a):



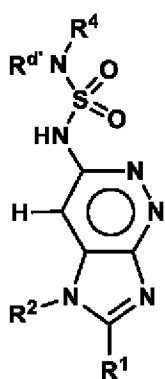
(I-b1-a); или его фармацевтически приемлемая соль.

229. Соединение по п. 228, где соединение описывается формулой (I-b1-a1):



(I-b1-a1); или его фармацевтически приемлемая соль.

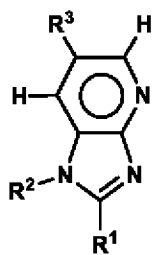
230. Соединение по п. 228, где соединение описывается формулой (I-b1-a3):



(I-b1-a3);

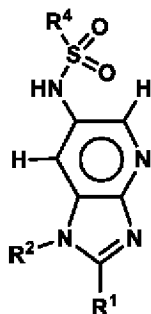
где R^d означает H или R^d (например, H или C₁₋₃ алкил); или его фармацевтически приемлемая соль.

231. Соединение по любому из п.п. 1 и 8-9, где соединение описывается формулой (I-c1-a):



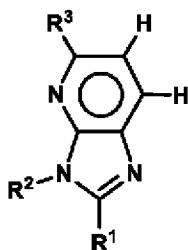
(I-c1-a); или его фармацевтически приемлемая соль.

232. Соединение по п. 231, где соединение описывается формулой (I-c1-a1):



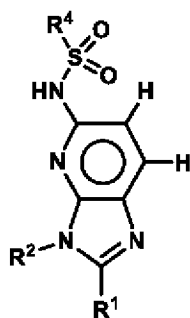
(I-c1-a1); или его фармацевтически приемлемая соль.

233. Соединение по любому из п.п. 1 и 8-9, где соединение описывается формулой (I-d1-a):



(I-d1-a); или его фармацевтически приемлемая соль.

234. Соединение по п. 233, где соединение описывается формулой (I-d1-a1):



(I-d1-a1); или его фармацевтически приемлемая соль.

235. Соединение по любому из п.п. 213-234, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

- (i) C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ;
- (ii) $-(Y^3)_p-Y^4$; и
- (iii) C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 независимо выбранных R^a .

236. Соединение по любому из п.п. 213-235, где R^4 означает $-(Y^3)_p-Y^4$.

237. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 означает C_{6-10} арил, который

необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-2 (например, 1) R^c , или где Y^4 означает незамещенный C_{6-10} арил, такой как незамещенный фенил; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 73-75.

238. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^c ; и где в каждом случае R^c , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих:

- (vii) C_{1-4} алкоксигруппа;
- (viii) C_{1-4} галогеналкоксигруппа; и
- (xiv) $-C_{1-4}$ тиоалкоксигруппа.

239. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77, 78, 79, 81 и 82, и где R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

240. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 77-79; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 80.

241. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 86-87.

242. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 83-85 и 88.

243. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 97-98.

244. Соединение по любому из п.п. 205-236, где Y^4 является таким, как определено в любом из п.п. 89-92, 94 и 96; и R^b , если содержится, является таким, как определено в п. 98.

245. Соединение по любому из п.п. 235-244, где p равно 0.

246. Соединение по любому из п.п. 235-244, где p равно 1.

247. Соединение по п. 244, где Y^3 означает C_{1-3} алкилен, такой как CH_2 или CH_2-CH_2 .

248. Соединение по любому из п.п. 205-236, где R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 99-113.

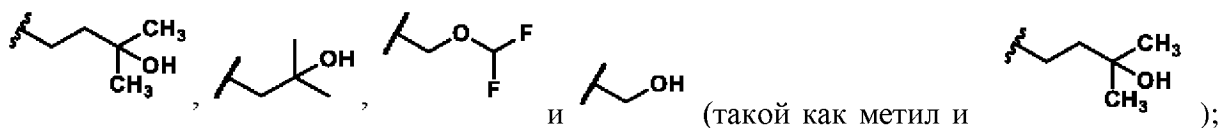
249. Соединение по любому из п.п. 205-236, где каждый R^4 выбран из группы, состоящей из структур, приведенных в п.п. 100, 101, 104-105, 107, 109, 111 и 113.

250. Соединение по любому из п.п. 205-235, где:

R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

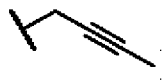
R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо выбранных R^a , например, где R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил,



или

R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4} алкинил) алкинил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например,



незамещенный C_{2-4} алкинил, такой как); или

R^4 означает C_{2-10} (например, C_{2-4} алкенил) алкенил, который необязательно замещен с помощью 1-6 (например 1-3) независимо выбранных R^a (например, незамещенный C_{2-4} алкенил, такой как винил); и

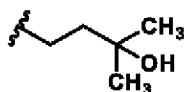
где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, где в каждом случае R^a независимо означает -OH.

251. Соединение по любому из п.п. 205-235, где:

R^4 означает C_{1-10} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-6 независимо выбранных R^a ; или

R^4 означает C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью 1-2 независимо



выбранных R^a , таких как метил и ; и

где каждый R^a , если содержится, независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -F; -OH; C_{1-4} алкоксигруппа; и C_{1-4} галогеналкоксигруппа, например, -OH.

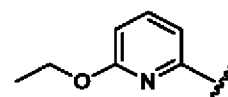
252. Соединение по любому из п.п. 205-251, где R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$.

253. Соединение по любому из п.п. 205-252, где Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-20; и каждый R^c , если содержится, независимо является таким, как определено в любом из п.п. 21-24.

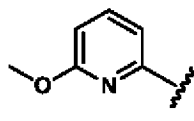
254. Соединение по любому из п.п. 205-253, где Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 14-18 и 26; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

255. Соединение по любому из п.п. 205-252, Y^2 является таким, как определено в любом из п.п. 16-18; и каждый R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 21-23.

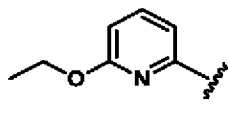
256. Соединение по любому из п.п. 205-252, где R^1 означает



или



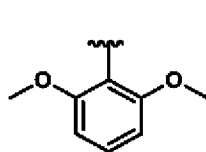
, например,



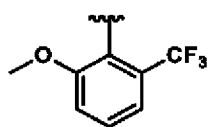
257. Соединение по любому из п.п. 250-256, где n равно 0.

258. Соединение по любому из п.п. 205-257, где R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c , такой как фенил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c или 1-2 R^c или 2 R^c ; и R^c , если содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

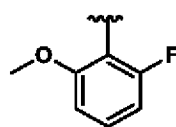
259. Соединение по любому из п.п. 205-257, где R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 2 R^c , например, где R^2 означает



,



, или

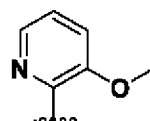


;

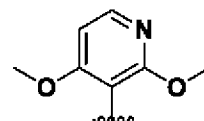
и R^c , если содержится, является

таким, как определено в любом из п.п. 33-35.

260. Соединение по любому из п.п. 205-257, где R^2 означает гетероарил, включающий 5-10 (например, 6) кольцевых атомов, где 1-4 (например, 1-3) кольцевых атома являются гетероатомами, каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d), O и S (например, из группы, состоящей из следующих: N, N(H), N(R^d) и O), и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c , например, где R^2 означает пиридинил, который необязательно замещен с помощью 1-2 независимо



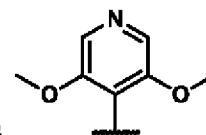
или



; и R^c , если

выбранных R^c , или, например, где R^2 означает

содержится, является таким, как определено в любом из п.п. 40-41.



261. Соединение по любому из п.п. 205-257, где R^2 означает¹

262. Соединение по любому из п.п. 213-251, где:

R^1 означает $-(Y^1)_n-Y^2$; и

R^2 означает C_{6-10} арил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

263. Соединение по п. 262, где n равно 0.

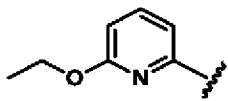
264. Соединение по любому из п.п. 262-263, где Y^2 означает гетероарил,

включающий 6 кольцевых атомов, где 1-2 кольцевых атома представляют собой N и где один или большее количество атомов углерода гетероарильного кольца необязательно замещены с помощью 1-4 независимо выбранных R^c .

265. Соединение по любому из п.п. 262-264, где Y^2 означает пиридил (например, 2-пиридил или 6-пиридил), где один или большее количество атомов углерода кольца необязательно замещены с помощью 1-4 (например, 1) независимо выбранных R^c .

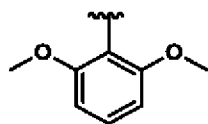
266. Соединение по любому из п.п. 262-265, где в каждом случае R^c означает независимо выбранную C_{1-4} алкоксигруппу (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$).

267. Соединение по любому из п.п. 262-266, где R^1 означает:

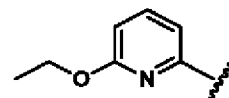


268. Соединение по любому из п.п. 262-267, где R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 1-4 R^c .

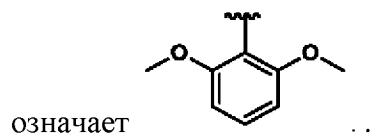
269. Соединение по любому из п.п. 262-268, где R^2 означает фенил, который необязательно замещен с помощью 2 R^c .



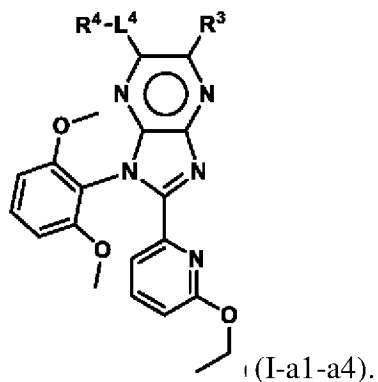
270. Соединение по п. 269, где R^2 означает



271. Соединение по любому из п.п. 205-251, где R^1 означает ; и R^2



272. Соединение по любому из п.п. 213, 235-251 и 271, где соединение описывается формулой (I-a1-a4):

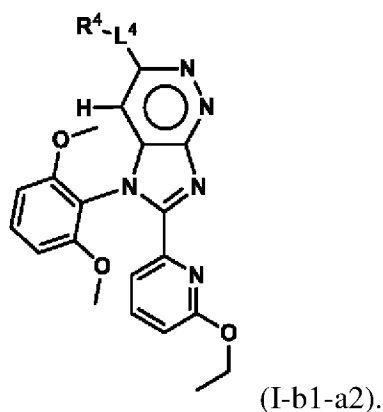


273. Соединение по п. 272, где R^3 означает H.

274. Соединение по п. 272, где R^3 означает R^c , такой как галоген (такой как Cl).

275. Соединение по любому из п.п. 228, 235-251 и 271, где соединение описывается

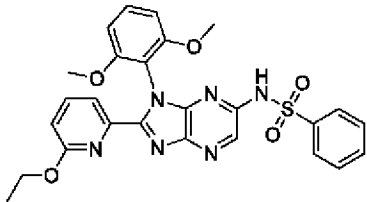
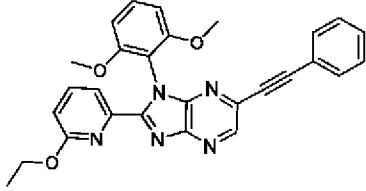
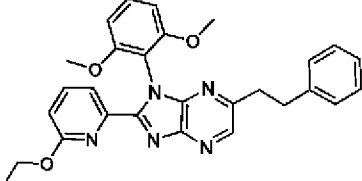
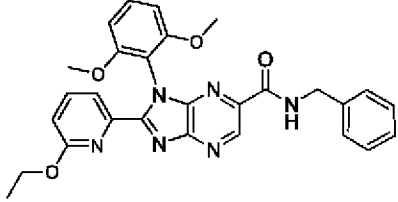
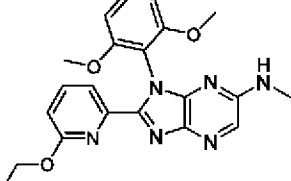
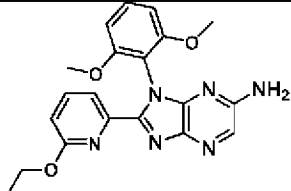
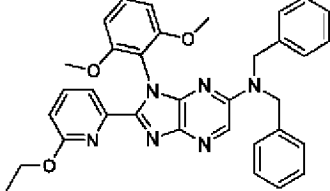
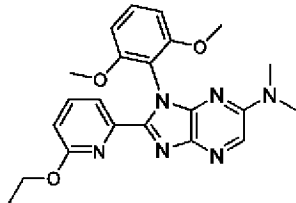
формулой (I-b1-a2):



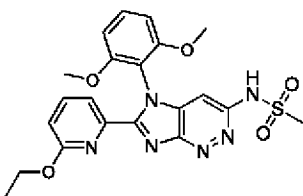
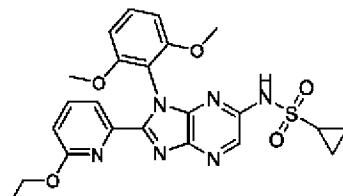
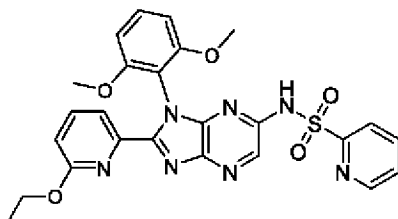
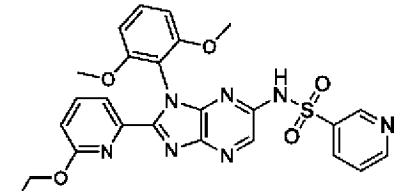
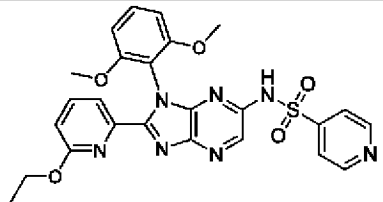
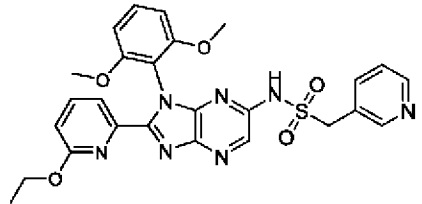
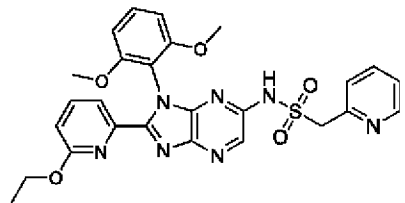
276. Соединение по любому из п.п. 272-275, где L^4 означает $NHS(O)_2$.

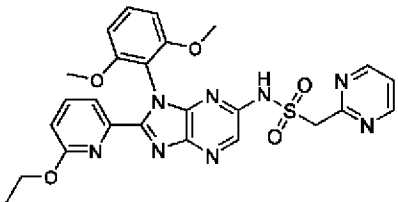
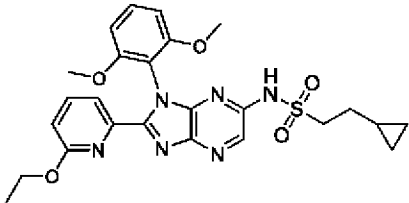
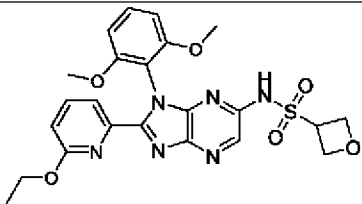
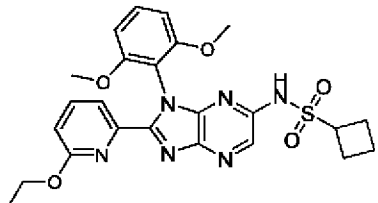
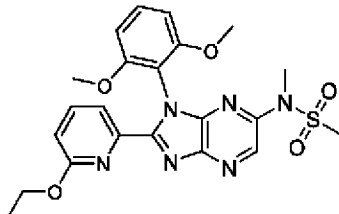
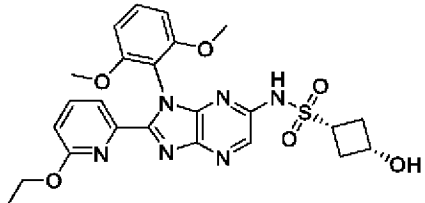
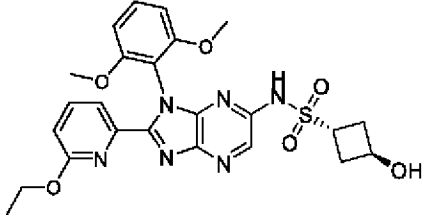
277. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из приведенных ниже в таблице:

Пример №	Структура	Название по IUPAC
1		6-бром-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин
2		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
3		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-фенилметансульфонамид
4		1-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

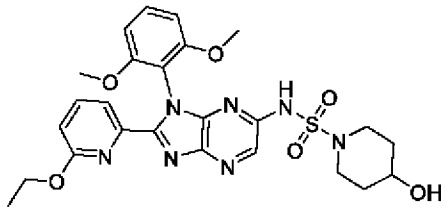
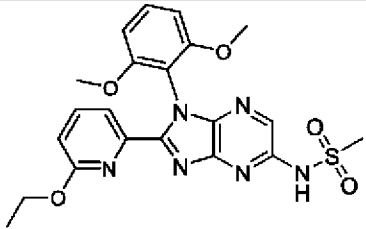
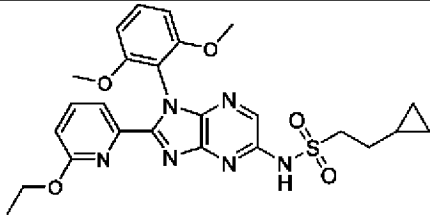
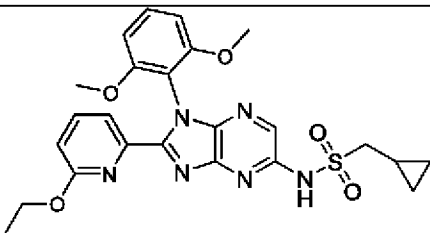
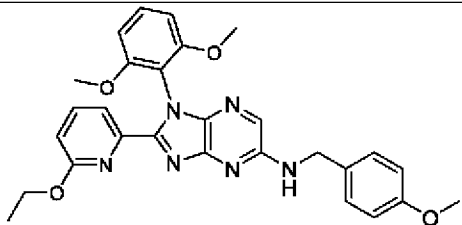
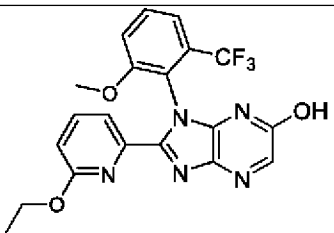
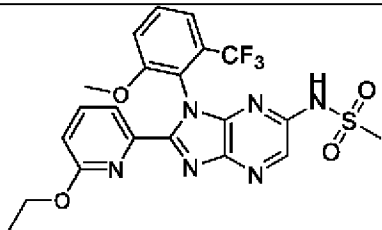
5		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бензолсульфонамид
6		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-(фенилэтинил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин
7		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-фенетил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин
8		N-Бензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-карбоксамид
9		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин
10		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин
11		N, N-дибензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин
12		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N, N-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-амин

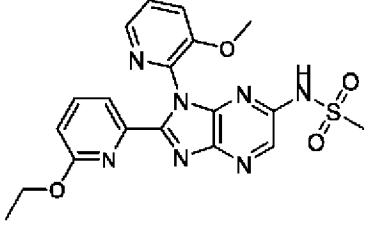
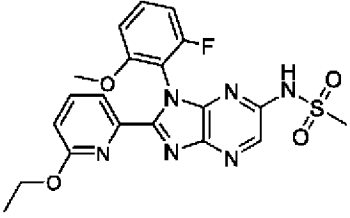
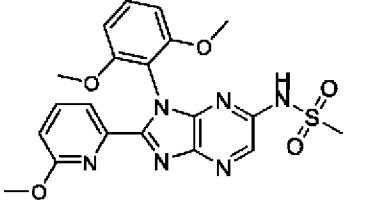
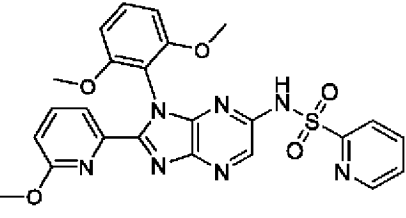
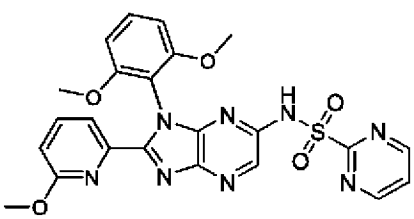
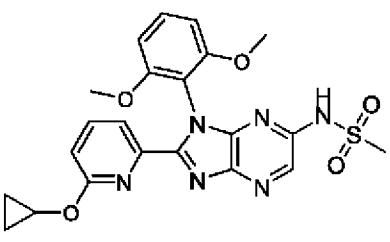
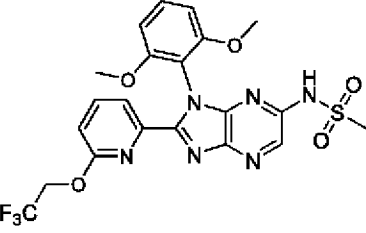
13		N-бензил-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амин
14		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-2-фенилацетамид
15		5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин
16		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-амин
17		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-5-ил)-2-фенилацетамид
18		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин
19		N-(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пирозин-3-ил)метансульфонамид
20		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид

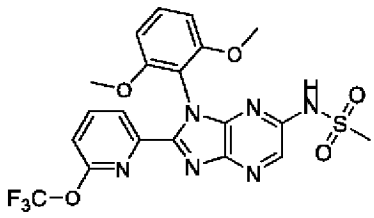
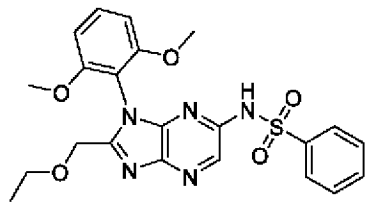
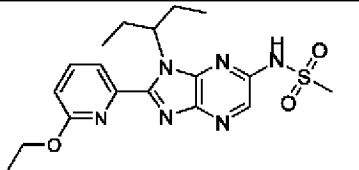
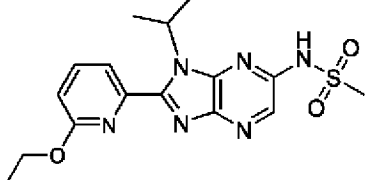
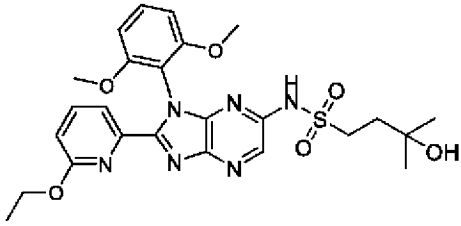
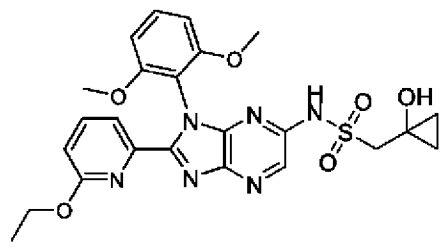
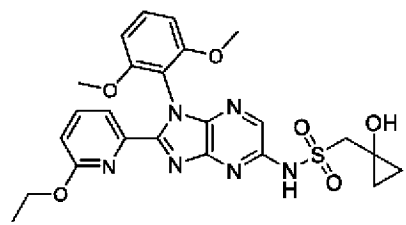
21		N-(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)метансульфонамид
22		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пиразин-6-ил)циклопропансульфонамид
23		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пиразин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид
24		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пиразин-6-ил)пиридин-3-сульфонамид
25		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пиразин-6-ил)пиридин-4-сульфонамид
26		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пиразин-6-ил)-1-(пиридин-3-ил)метансульфонамид
27		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-б]пиразин-6-ил)-1-(пиридин-2-ил)метансульфонамид

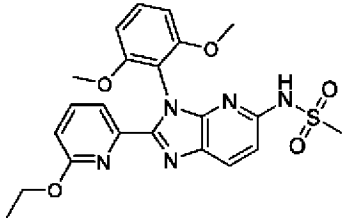
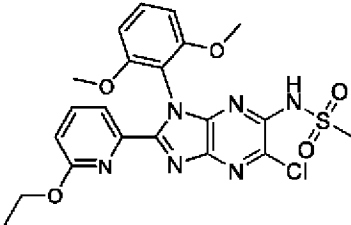
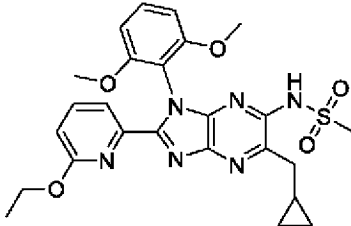
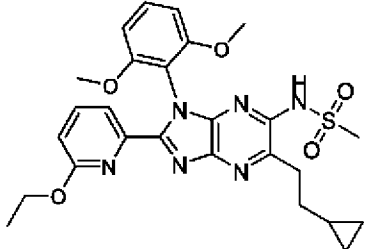
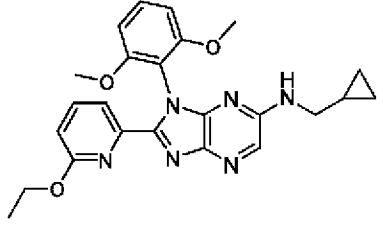
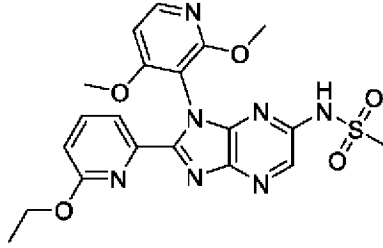
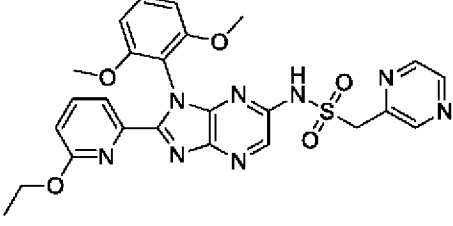
28		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид
29		2-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)этансульфонамид
30		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)оксетан-3-сульфонамид
31		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)циклобутансульфонамид
32		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-N-метилметансульфонамид
33		цис-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-3-гидроксициклобутан-1-сульфонамид
34		транс-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-3-гидроксициклобутан-1-сульфонамид

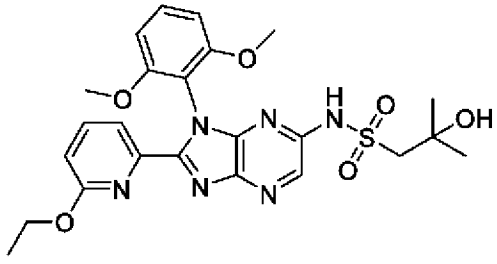
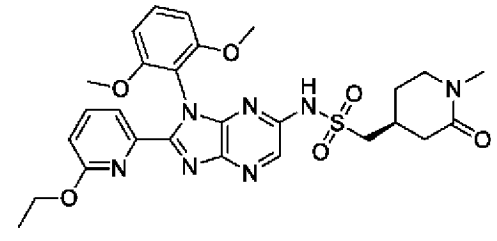
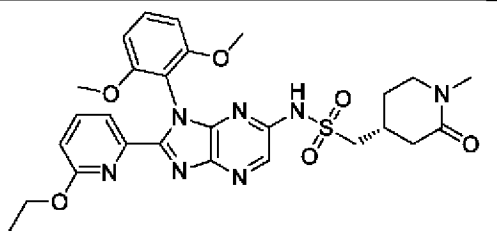
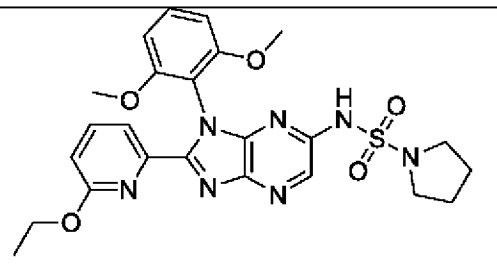
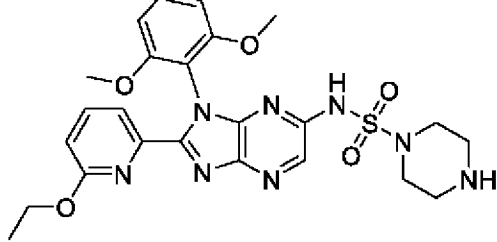
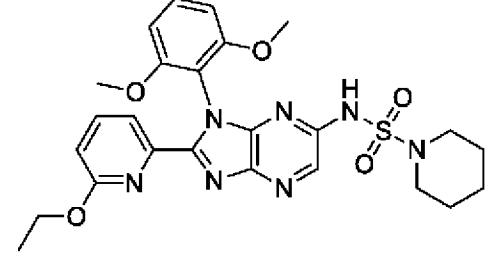
35		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиримидин-5-ил)метансульфонамид
36		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид
37		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)морфолин-4-сульфонамид
38		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиперидин-4-ил)метансульфонамид
39		транс-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксициклогексан-1-сульфонамид
40		цис-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксициклогексан-1-сульфонамид
41		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиримидин-2-сульфонамид

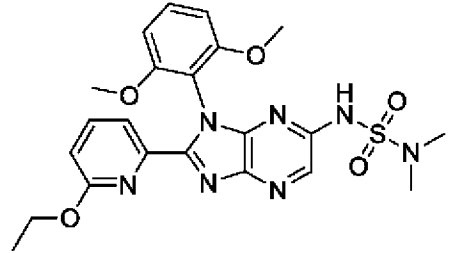
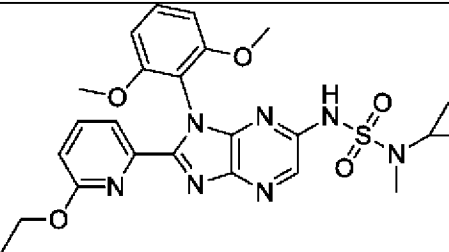
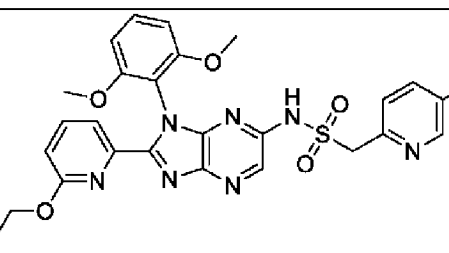
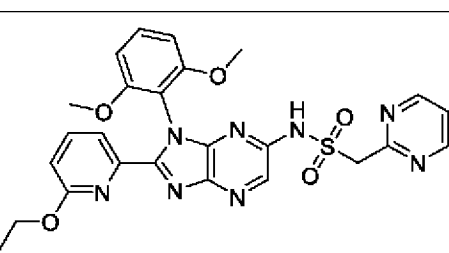
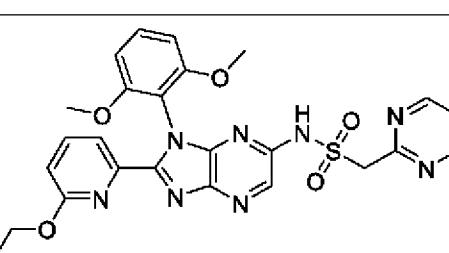
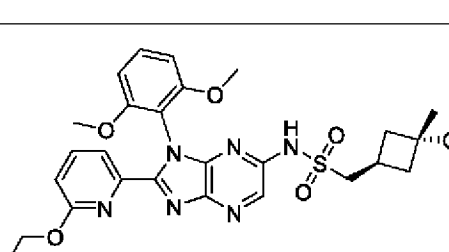
42		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид
43		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)метансульфонамид
44		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)метансульфонамид
45		1-циклопропил-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)метансульфонамид
46		1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-амин
47		2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ол
48		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

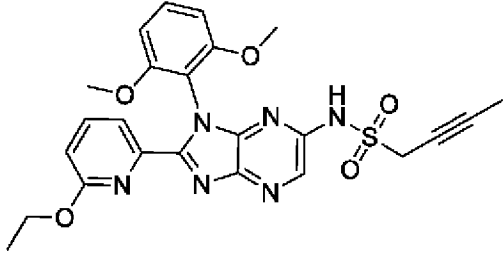
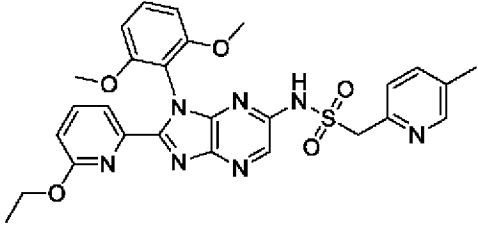
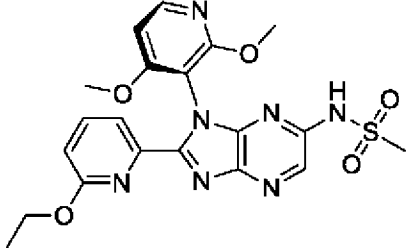
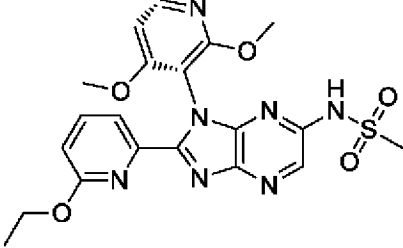
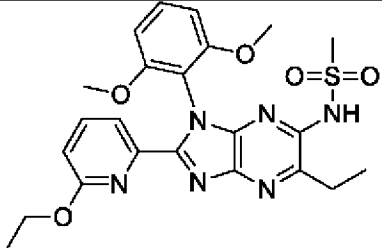
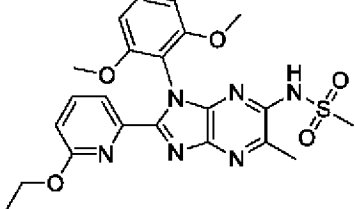
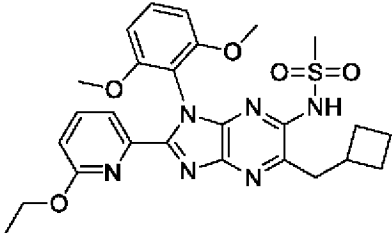
49		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(3-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
50		N-(бензилсульфонил)-4-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-(6-метоксипиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксами́д
51		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
52		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид
53		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиримидин-2-сульфонамид
54		N-(2-(6-циклопропоксипиридин-2-ил)-1-(2,6-диметоксифенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
55		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-(трифторэтоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

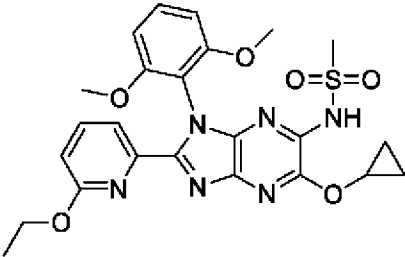
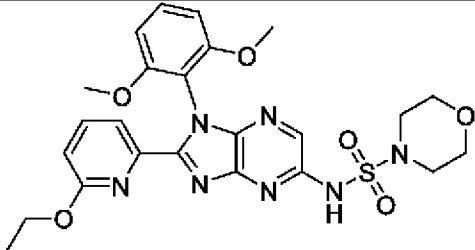
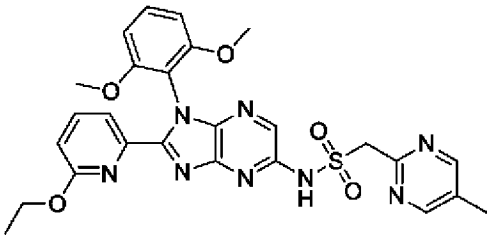
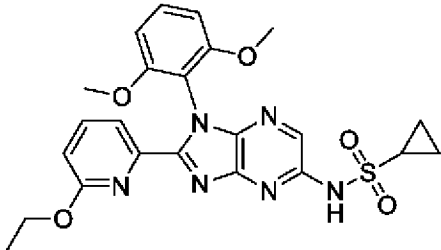
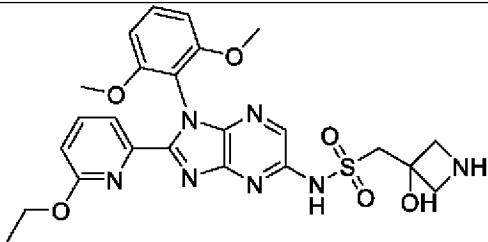
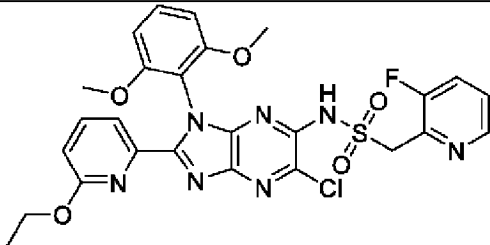
56		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
57		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бензолсульфонамид
58		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
59		N-(2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
60		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-сульфонамид
61		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфон амид
62		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфон амид

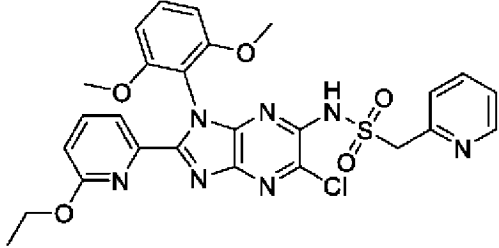
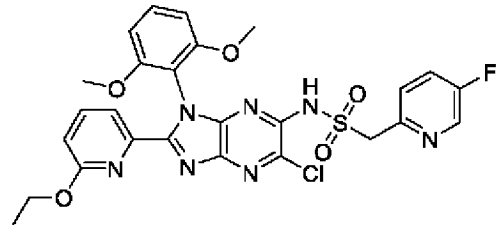
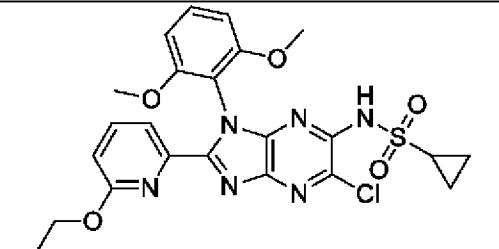
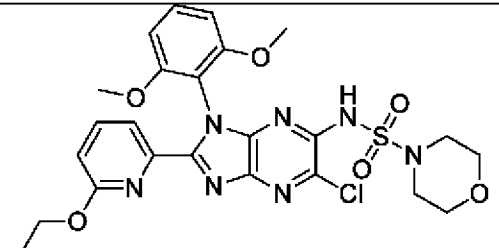
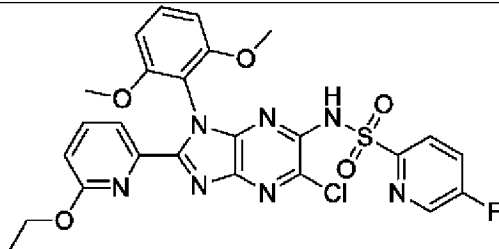
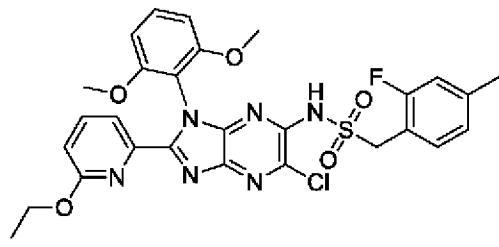
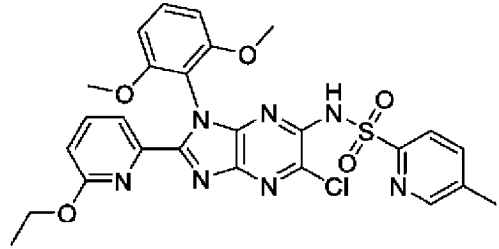
63		N-(3-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)метансульфонамид
64		N-(5-хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид
65		N-(5-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид
66		N-(5-(2-циклопропилэтил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид
67		N-(циклопропилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-амин
68		N-(1-(2,4-диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)метансульфонамид
69		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пирозин-6-ил)-1-(пирозин-2-ил)метансульфонамид

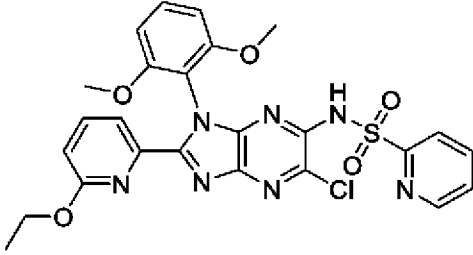
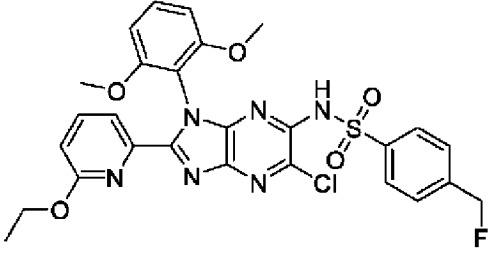
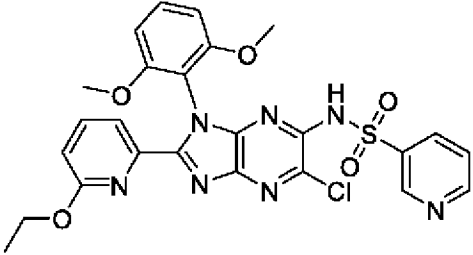
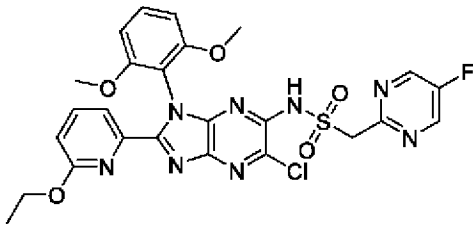
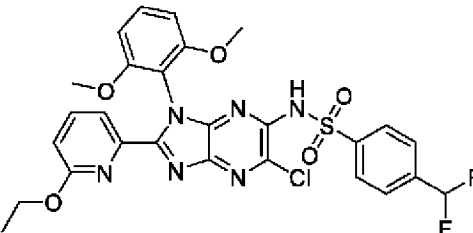
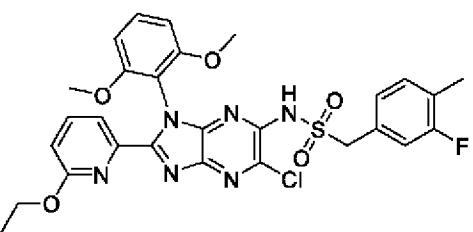
70		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфонамид
71		(S)-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамид
72		(R)-N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)метансульфонамид
73		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пирролидин-1-сульфонамид
74		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиперазин-1-сульфонамид
75		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)пиперидин-1-сульфонамид

76		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-N', N'-диметилсульфамид
77		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-N'-метил-N'-циклопропилсульфамид
78		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид
79		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)метансульфонамид
80		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид
81		транс-N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид

82		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бут-2-ин-1-сульфонамид
83		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид
84		N-(1-(2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
85		N-(1-(2,4-Диметоксипиридин-3-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид]
86		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
87		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
88		N-(5-(Циклобутилметил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

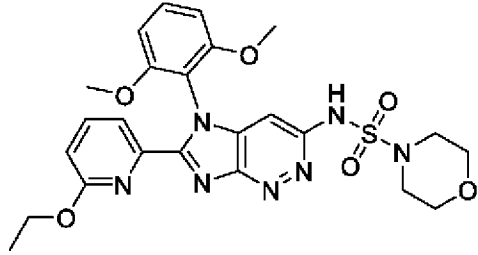
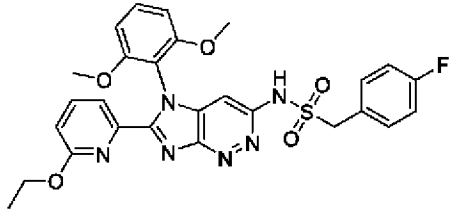
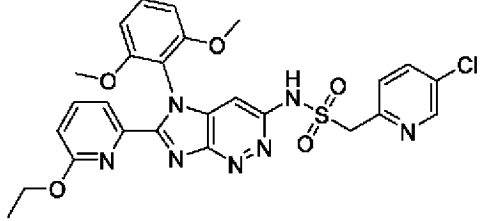
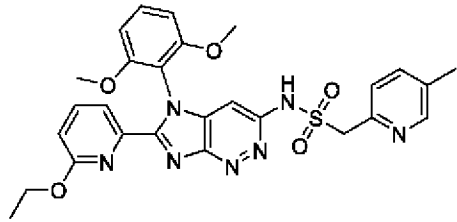
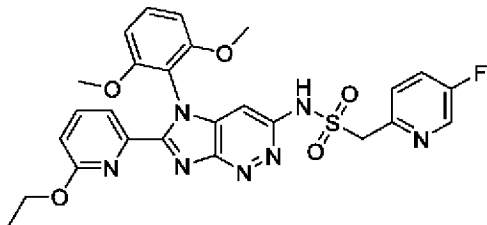
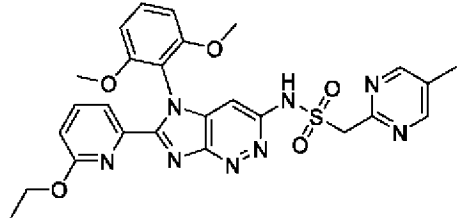
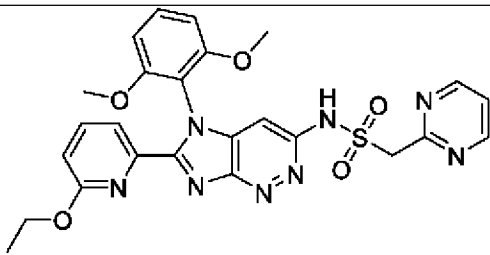
89		N-(5-Циклопропокси-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
90		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)морфолин-4-сульфонамид
91		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид
92		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)циклопропансульфонамид
93		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)метансульфонамид
94		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(3-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид

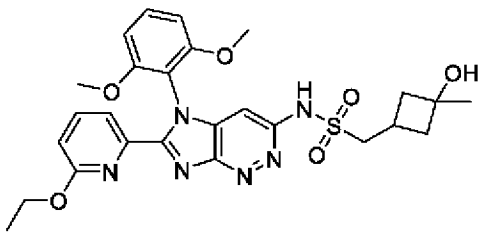
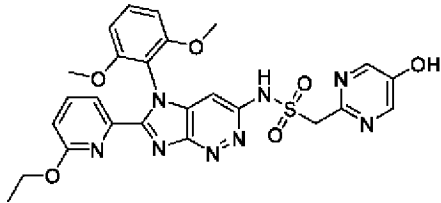
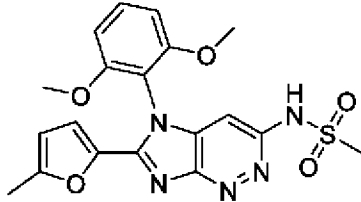
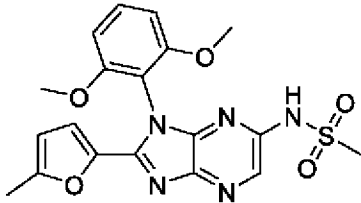
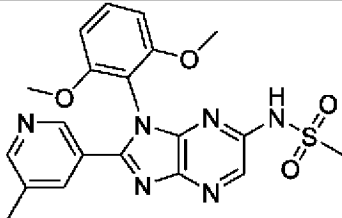
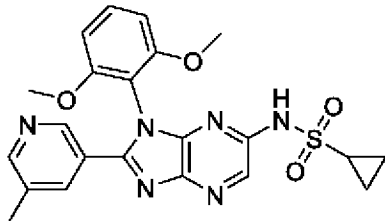
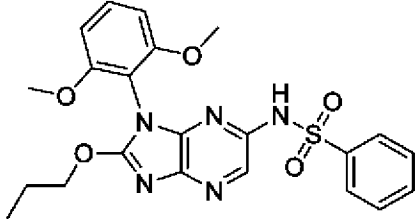
95		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пиридин-2-ил)метансульфонамид
96		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид
97		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)циклопропансульфонамид
98		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)морфолин-4-сульфонамид
99		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-5-фторпиридин-2-сульфонамид
100		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(2-фтор-4-метилфенил)метансульфонамид
101		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-5-метилпиридин-2-сульфонамид

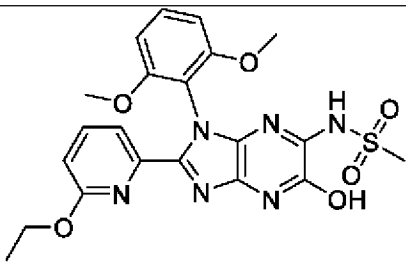
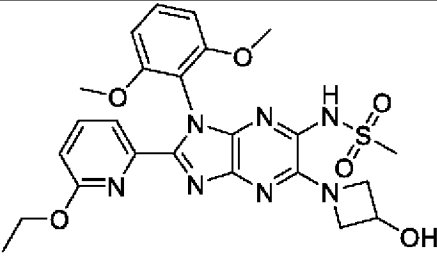
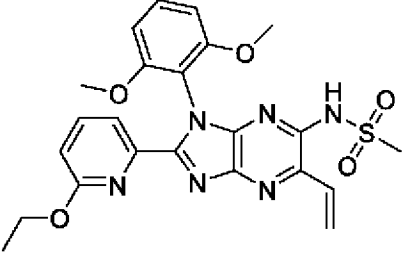
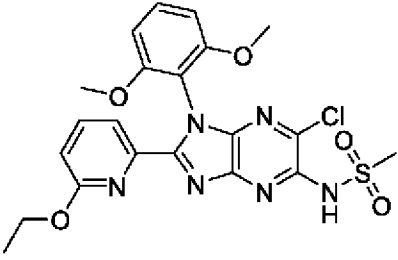
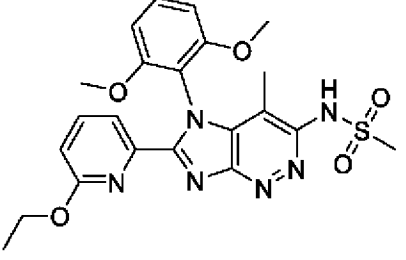
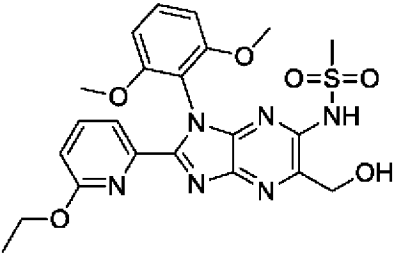
102		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)пиридин-2-сульфонамид
103		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-4-(фторметил)бензолсульфонамид
104		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)пиридин-3-сульфонамид
105		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)метансульфонамид
106		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-4-(дифторметил)бензолсульфонамид
107		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-1-(3-фтор-4-метилфенил)метансульфонамид

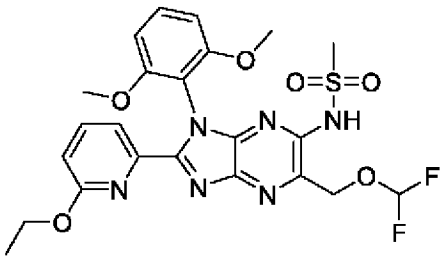
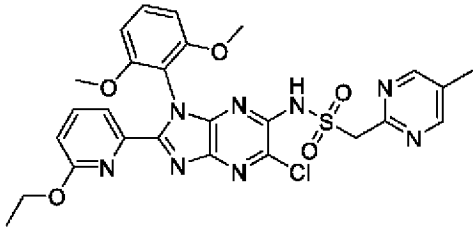
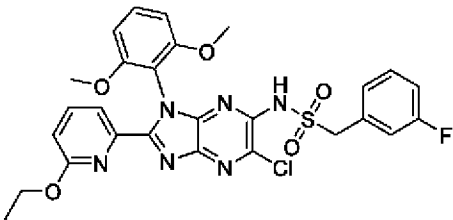
108		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(4-фторфенил)метансульфонамид
109		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(пириимидин-2-ил)метансульфонамид
110		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)бут-2-ин-1-сульфонамид
111		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид
112		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-N'-метил-N'-циклопропилсульфамид
113		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(1-гидроксициклопропил)метансульфонамид(ANPA-0003489)
114		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид

115		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид
116		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-1-сульфонамид
117		N-(5-Хлор-1-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
118		N-(5-Хлор-1-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)циклопропансульфонамид
119		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)циклопропансульфонамид
120		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-5-фторпиридин-2-сульфонамид

121		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)морфолин-4-сульфонамид
122		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(4-фторфенил)метансульфонамид
123		1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-(7-(2,6-диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид
124		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)метансульфонамид
125		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид
126		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид
127		N-(5-(2,6-Диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)метансульфонамид

128		N-(5-(2,6-Диметоксифенил)-6-(6-этоксипиридин-2-ил)-5Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метансульфонамид
129		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)-1-(5-гидроксипиримидин-2-ил)метансульфонамид
130		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(5-метилфуран-2-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид
131		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилфуран-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пиразин-6-ил)метансульфонамид
132		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пиразин-6-ил)метансульфонамид
133		N-(1-(2,6-диметоксифенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пиразин-6-ил)циклопропансульфонамид
134		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-пропокси-1Н-имидазо[4,5-в]пиразин-6-ил)бензолсульфонамид

135		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-гидрокси-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
136		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
137		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-винил-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
138		N-(6-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-5-ил)метансульфонамид
139		N-(7-(2,6-Диметоксифенил)-8-(6-этоксипиридин-2-ил)-6-метил-7H-имидазо[4,5-с]пиридазинил)метансульфонамид
140		N-(1-(2,6-Диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид

141		N-(5-((Дифторметокси)метил)-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)метансульфонамид
142		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(5-метилпиримидин-2-ил)метансульфонамид
143		N-(5-Хлор-1-(2,6-диметоксифенил)-2-(6-этоксипиридин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-ил)-1-(3-фторфенил)метансульфонамид

и его фармацевтически приемлемая соль.

278. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из п.п. 1-277 и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

279. Способ модулирования активности рецептора APJ, включающий взаимодействие рецептора APJ с соединением по любому из п.п. 1-277.

280. Способ по п. 279, где модулирование включает оказание агонистического воздействия на рецептор APJ.

281. Способ по п. 279 или 280, который проводят *in vitro*.

282. Способ по п. 279 или 280, который проводят *in vivo*.

283. Способ модулирования (например, снижения) сопротивления легочных сосудов у субъекта, нуждающегося в таком модулировании, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-277.

284. Способ модулирования (например, снижения) постнагрузки для правого желудочка у субъекта, нуждающегося в таком модулировании, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-277.

285. Способ модулирования (например, снижения) среднего давления в легочной артерии у субъекта, нуждающегося в таком модулировании, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-277.

286. Способ по п. 285, где субъект обладает средним давлением в легочной артерии, превышающим 25 мм рт. ст.

287. Способ уменьшения опасности правожелудочковой недостаточности у субъекта, нуждающегося в таком уменьшении, включающий введение субъекту

эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-277.

288. Способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, где подавление или нарушение передачи сигнала рецептора APJ, или понижающая регуляция эндогенного агониста способствует патологии и/или симптоматике, и/или прогрессированию заболевания, нарушения или патологического состояния, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-277.

289. Способ по п. 288, где заболеванием, нарушением или патологическим состоянием является легочная артериальная гипертензия ("РАН").

290. Способ по п. 289, где РАН является идиопатическим.

291. Способ по п. 289, где РАН является наследственным РАН, вызванным токсином или лекарственным средством РАН; или РАН, связанный с одним или большим количеством следующих: врожденное заболевание сердца, нарушения соединительной ткани (например, склеродермия, системная красная волчанка, системный склероз, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и синдром антифосфолипидных антител), портальная гипертензия, мутации BMP2, шистозоматоз и инфекция HIV.

292. Способ по п. 288, где заболеванием, нарушением или патологическим состоянием является фиброз.

293. Способ по п. 292, где фиброз связан с органом или тканью, выбранной из группы, состоящей из следующих: легкое, печень, сердце, средостение, костный мозг, ретроперитонеальное пространство, кожа, кишечник, сустав, репродуктивный орган и их комбинация.

294. Способ по п. 288 и 292, где заболеванием, нарушением или патологическим состоянием является идиопатический фиброз легких (IPF).

295. Способ по п. 288, где заболеванием, нарушением или патологическим состоянием является нарушение соединительной ткани.

296. Способ по п. 295, где нарушение соединительной ткани выбрано из группы, состоящей из следующих: склеродермия, системная красная волчанка, системный склероз, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и синдром антифосфолипидных антител.

297. Способ по любому из п.п. 288 и 295-296, где заболеванием, нарушением или патологическим состоянием является системный склероз.

298. Способ по любому из п.п. 279-297, где способ дополнительно включает идентификацию субъекта.

299. Способ по п. 298, где идентификация включает определение значения одного или большего количества следующих параметров у субъекта: содержание лейкотриена B₄, сопротивление легочных сосудов, давление в легочной артерии, сердечный индекс, давление в концевых легочных капиллярах, давление в правом предсердии, проходное пешком за 6 мин расстояние, содержание мозгового натрийуретического пептида, содержание атриального натрийуретического пептида и диффузионная способность легких.

300. Способ по любому из п.п. 279-299, где субъектом является человек.

301. Способ по любому из п.п. 279-300, который дополнительно включает введение одного или большего количества дополнительных терапевтических средств.

302. Способ по любому из п.п. 279-301, который дополнительно включает лечение одного или большего количества заболеваний, нарушений или патологических состояний, которые являются последствиями или сопутствуют РАН.

По доверенности