(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 039908 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.25

(21) Номер заявки
201990765

(22) Дата подачи заявки
2017.09.21

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) АЗАИНДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СУХОЖИЛИЙ И/ИЛИ СВЯЗОК

(31) **62/398,865**
(32) **2016.09.23**
(33) **US**
(43) **2019.08.30**
(86) **PCT/IB2017/055737**
(87) **WO 2018/055551 2018.03.29**

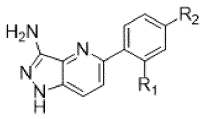
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Бурсулая Бадри (US), Фиш Андреас (CH), Лэджинесс Джеймс Пол (US), Махауэр Райнер (CH), Малекар Свапнил, Петрасси Ханк Майкл Джеймс (US), Рамазани Фаршад, Ремонд Анне-Кэтрин, Уллрих Томас, Уссельманн Пегги, Вангревелинге Эрик (CH)

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

(56) GEOFFROY NOURISSAT ET AL: "Tendon injury: from biology to tendon repair", NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, vol. 11, no. 4, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 223-233, XP055426579, GB, ISSN: 1759-4790, DOI: 10.1038/nrrheum.2015.26
WO-A1-2014140065
US -A1-2008020768

(57) Настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



(I),

способ получения соединений по настоящему изобретению и пути их терапевтического применения. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию.

039908 B1

039908 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предусматривает азаиндазольные соединения, их применение для лечения повреждений сухожилий и/или связок и способы лечения повреждений сухожилий и/или связок с применением указанных соединений.

Предпосылки изобретения

Сухожилия и связки являются неотъемлемой частью скелетно-мышечной системы в отношении соединения мышц с костями и костей с костями соответственно. Как сухожилия, так и связки образуются вследствие одного и того же процесса дифференциации (Schweitzer, R. et al. Development, 2001 Oct; 128 (19) : 3855-66). Хотя и было обнаружено, что ряд конкретных факторов роста и факторов транскрипции вовлечен в теногенез в ходе процессов развития и репарации, четкое понимание патологий сухожилий все еще находится на начальной стадии.

В обзоре биологии сухожилий (Duprez D. et al., Nature, 2015, 11, 223-233) подытожены достижения, которые сделаны в биологии сухожилий к настоящему времени, и подчеркнуто, что все еще остается потребность в эффективных способах лечения повреждений сухожилий.

На сегодняшний день стандартным приемом оказания помощи при разрыве сухожилия является хирургическое вмешательство, тогда как при дистрофии сухожилий применяется физиотерапия.

К числу подходов, которые в настоящее время проходят клинические испытания в отношении лечения повреждений сухожилий, относятся виды клеточной терапии и лечение с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами.

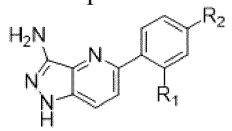
Краткое описание изобретения

Существует необходимость в разработке соединений, которые применимы при лечении повреждений сухожилий и связок. Такое соединение найдет пути применения, inter alia, при лечении повреждений сухожилий и связок, в частности в отношении восстановления сухожилий и связок.

Настоящее изобретение предусматривает соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и их комбинации, при этом соединения являются индукторами экспрессии гена склераксиса. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения повреждений сухожилий и/или связок, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



(I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинацию, в частности фармацевтическую комбинацию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения повреждения сухожилия и/или связки у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, соответствующее определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного препарата.

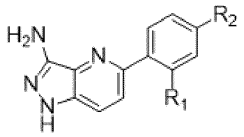
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, соответствующее определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, соответствующее определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения повреждения сухожилия и/или связки.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



(I),

где R_1 выбран из C_1-C_3-алкила и галогена;

R_2 выбран из $NHSO_2(CH_2)_nR_3$ или $SO_2NR_5R_6$;

n равняется 0 или 1;

R_3 выбран из фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_4; C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом; конденсированной бициклической ароматической кольцевой системы;

R_4 независимо выбран из галогена, C_1-C_3-алкокси, циано, C_1-C_3-алкила, гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, $NHC(O)CH_3$, галогенC_1-C_3-алкокси, $SO_2NH(CH_3)$; и/или

два R_4 при смежных атомах углерода образуют 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное гетероциклическое кольцо является конденсированным с фенильным кольцом и необязательно замещено $C(O)CH_3$;

R_5 выбран из H, C_1-C_3-алкила;

R_6 выбран из C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_7; фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза галогеном; C_1-C_6-алкила, необязательно замещенного гидроксилом; 4-6-членного гетероциклического неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, необязательно замещенного один раз или более одного раза оксо; бензила;

R_7 независимо выбран из гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, галогена, C_1-C_3-алкила, C(O)OH, гидроксиC_1-C_3-алкила; или

R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо необязательно замещено один раз или более одного раза R_8; 6-8-членную насыщенную бициклическую кольцевую систему;

R_8 независимо выбран из галогена; гидроксиC_1-C_3-алкила; $C(O)NH_2$; гидроксила; галогенC_1-C_3-алкила, необязательно замещенного гидроксилом; фенокси; SO_2C_1-C_3-алкила.

Если не указано иное, термины "соединения по настоящему изобретению" или "соединения по данному изобретению" относятся к соединениям формулы (I) или ее подформул (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, изомерным продуктам реакций внутреннего присоединения и меченным изотопами соединениям (включая замещения дейтерием), а также самим по себе образованным фрагментам.

Используемый в данном документе термин "C_1-C_3-алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до трех атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Примеры C_1-C_3-алкила включают метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил).

Используемый в данном документе термин "гидроксиC_1-C_3-алкил" относится к радикалу формулы $-R_a$-OH, где R_a представляет собой C_1-$_3$алкил, определенный выше. Примеры гидроксиC_1-C_3-алкила включают без ограничения гидрокси-метил, 2-гидрокси-этил, 2-гидрокси-пропил, 3-гидрокси-пропил.

Используемый в данном документе термин "C_3-C_6-циклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам из 3-6 атомов углерода. Термин "C_4-C_6-циклоалкил" следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C_4-C_6-циклоалкила включают циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в данном документе термин "C_1-C_3-алкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой C_1-C_3-алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C_1-C_3-алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси.

"Галоген" или "галогено" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

Используемый в данном документе термин "галогенC_1-C_3-алкил" или "галогеноC_1-C_3-алкил" относится к C_1-C_3-алкильному радикалу, определенному выше, замещенному одним или несколькими галоге-

новыми радикалами, определенными выше. Примеры галогенC_1-C_3-алкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1-бромметил-2-бромэтил.

Используемый в данном документе термин "галогенC_1-C_3-алкокси" относится к C_1-C_3-алкокси-радикалу, определенному выше, замещенному одним или несколькими галогеновыми радикалами, определенными выше. Примеры галогенC_1-C_3-алкокси включают трифторметокси.

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S" в отношении двух R_4 при смежных атомах углерода фенильного кольца относится к 5- или 6-членному насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, и включает без ограничения диоксолан, морфолин.

Используемый в данном документе термин "4-6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S" по отношению к R_6 относится к 4-, 5- или 6-членному насыщенному или ненасыщенному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, где кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца и включает без ограничения тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран.

Используемый в данном документе термин "4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S" в отношении R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, относится к 4-, 5- или 6-членному N-содержащему насыщенному или ненасыщенному кольцу, необязательно содержащему один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, и включает без ограничения азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин. Предпочтительно это пирролидин.

Используемый в данном документе термин "6-8-членная насыщенная бициклическая кольцевая система" в отношении R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, относится к 6-, 7- или 8-членной N-содержащей насыщенной бициклической кольцевой системе и включает без ограничения гексагидроциклопентапиррол, азабицикло[3.1.0]гексан.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный один раз или более одного раза" предпочтительно означает один, два или три раза.

Используемое в данном документе "сухожилие" относится к соединительной ткани, которая соединяет мышцу с костью и способна выдерживать натяжение. Предпочтительно сухожилие относится к ахилловому сухожилию или к сухожилию вращательной манжеты плеча.

Используемая в данном документе "связка" относится к соединительной ткани, которая соединяет кость с костью.

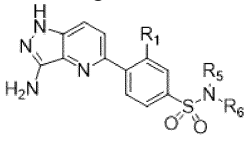
Используемый в данном документе термин "повреждение сухожилия" или "повреждения сухожилий" включает как острые, так и хронические повреждения. Острые повреждения являются результатом травмирующего события, которое приводит, например, к частичному или полному разрыву сухожилия. Хронические повреждения представляют собой повреждения, которые приводят к дистрофии сухожилия без разрыва сухожилия. Вдобавок к хроническим повреждениям также могут возникать острые повреждения, что приводит к возможному последующему частичному или полному разрыву сухожилия, подверженного дистрофическим изменениям.

Используемый в данном документе термин "повреждение связки" или "повреждения связок" включает как острые, так и хронические повреждения. Острые повреждения являются результатом травмирующего события, которое приводит, например, к частичному или полному разрыву связки. Хронические повреждения представляют собой повреждения, которые приводят к дистрофии связки без разрыва связки. Вдобавок к хроническим повреждениям также могут возникать острые повреждения, что приводит к возможному последующему частичному или полному разрыву связки, подверженной дистрофическим изменениям.

Используемый в данном документе термин "теногенез" относится к образованию ткани сухожилия или связки.

Образование ткани связки также может называться лигаментогенезом. Теногенез может быть достигнут посредством индукции экспрессии гена склераксиса, экспрессии гена теномодулина и/или коллагена I типа (Col1a2).

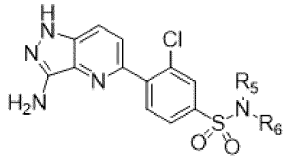
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(II),

где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

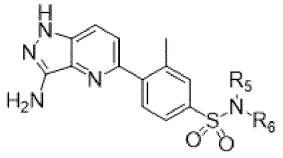
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIa) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(IIa),

где R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

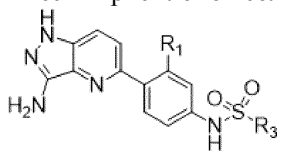
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIb) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(IIb),

где R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

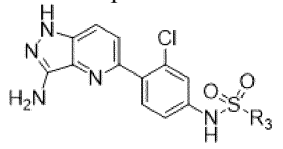
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(III),

где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

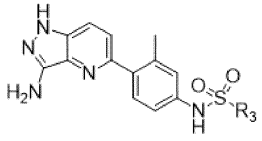
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIa) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(IIIa),

где R_3 является таким, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIb) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,

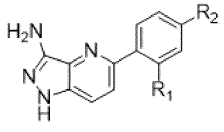


(IIIb),

где R_3 является таким, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Будет понятно, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(I),

где R_1 выбран из C_1-C_3-алкила и галогена;

R_2 выбран из $NHSO_2(CH_2)_nR_3$ или $SO_2NR_5R_6$;

n равняется 0 или 1;

R_3 выбран из фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_4; C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом; конденсированной бициклической ароматической кольцевой системы;

R_4 независимо выбран из галогена, C_1-C_3-алкокси, циано, C_1-C_3-алкила, гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, $NHC(O)CH_3$, галогенC_1-C_3-алкокси, $SO_2NH(CH_3)$; и/или

два R_4 при смежных атомах углерода образуют 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное гетероциклическое кольцо является конденсированным с фенильным кольцом и необязательно замещено $C(O)CH_3$;

R_5 выбран из H, C_1-C_3-алкила;

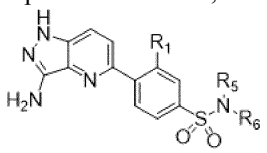
R_6 выбран из C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_7; фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза галогеном; C_1-C_6-алкила, необязательно замещенного гидроксилом; 4-6-членного гетероциклического неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, необязательно замещенного один раз или более одного раза оксо; бензила;

R_7 независимо выбран из гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, галогена, C_1-C_3-алкила, C(O)OH, гидроксиC_1-C_3-алкила; или

R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо необязательно замещено один раз или более одного раза R_8; 6-8-членную насыщенную бициклическую кольцевую систему;

R_8 независимо выбран из галогена; гидроксиC_1-C_3-алкила; $C(O)NH_2$; гидроксила; галогенC_1-C_3-алкила, необязательно замещенного гидроксилом; фенокси; SO_2C_1-C_3-алкила.

Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,

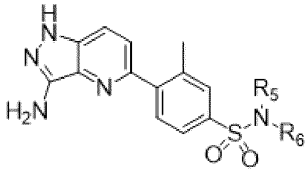


(II).

Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1 или 2 формулы (IIa) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,

(IIa).

Вариант осуществления 4. Соединение согласно варианту осуществления 1 или 2 формулы (IIb) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(IIb).

Вариант осуществления 5. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где

R_5 представляет собой H или метил;

R_6 представляет собой C_3-C_6-циклоалкил, необязательно замещенный один раз или более одного раза R_7; и

R_7 независимо выбран из гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, галогена, C_1-C_3-алкила, гидроксил-C_1-C_3-алкила.

Вариант осуществления 6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где

R_5 представляет собой H или метил;

R_6 представляет собой циклобутил, замещенный один раз или два раза R_7; и

R_7 независимо выбран из гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, галогена.

Вариант осуществления 7. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где

R_5 представляет собой H или метил;

R_6 представляет собой циклопентил, замещенный один раз гидроксилом или гидроксиC_1-C_3-алкилом.

Вариант осуществления 8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где

R_5 представляет собой H или метил;

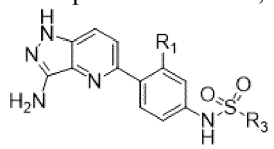
R_6 представляет собой циклогексил, замещенный один раз или два раза R_7; и

R_7 независимо выбран из гидроксила или C_1-C_3-алкила.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, являющееся замещенным один раз, два раза или три раза R_8;

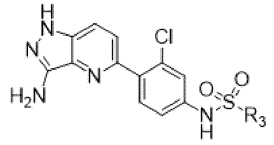
R_8 независимо выбран из галогена, гидроксил-C_1-C_3-алкила.

Вариант осуществления 10. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (III) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



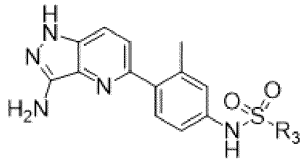
(III).

Вариант осуществления 11. Соединение согласно варианту осуществления 10 формулы (IIIa) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(IIIa).

Вариант осуществления 12. Соединение согласно варианту осуществления 10 формулы (IIIb) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли,



(IIIb).

Вариант осуществления 13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 10-12 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный один раз или более одного раза R_4; и

R_4 независимо выбран из галогена, C_1-C_3-алкокси, циано.

Вариант осуществления 14. Соединение согласно варианту осуществления 13 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный один раз или более одного раза галогеном.

Вариант осуществления 15. Соединение согласно варианту осуществления 1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-метоксибензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-фторбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дифторбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлор-3-фторбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)циклогексансульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метил-N-фенилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

5-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-цианобензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-хлор-4-фторбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-хлорбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамид);

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидрокси-5-метилбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(;2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-фенилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-фторбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)-3-хлорбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дихлорбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-фтор-N-фенилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамида;

5-(2-хлор-4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-1-фенилметансульфонамида;

N-(5-(N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфамоил)-2-метоксифенил)ацетамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамида;

5-(4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илсульфонил)-2-хлорфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ола;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-метоксибензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-бензил-3-хлорбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)пиридин-3-сульфонамида;

5-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-трет-бутил-3-фторбензолсульфонамида;

N1-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-N4-метилбензол-1,4-дисульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-диметоксибензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)нафталин-2-сульфонамида;

2-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этанола;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-ацетил-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамида;

5-(2-хлор-4-((3-феноксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

2-(4-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пиперазин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-хлорфенил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)бензолсульфонамида и

5-(2-хлор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина.

Вариант осуществления 16. Соединение согласно варианту осуществления 15 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси 3 (трифторметил)циклобутил) 3 метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-

диметилбензолсульфонамида;

(1S,2R)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

(2R,4R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида;

(R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамида;

(1R,2S)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,4r)-4-

гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

(S)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамида и

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-16 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 18. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления 1-16 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении повреждения сухожилия.

Вариант осуществления 21. Соединение для применения согласно варианту осуществления 20, где повреждение сухожилия представляет собой частичный разрыв сухожилия.

Вариант осуществления 22. Соединение для применения согласно варианту осуществления 20, где повреждение сухожилия представляет собой полный разрыв сухожилия.

Вариант осуществления 23. Соединение для применения согласно варианту осуществления 20 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение сухожилия представляет собой дистрофию сухожилия.

Вариант осуществления 24. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 20-23 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где сухожилие представляет собой ахиллово сухожилие.

Вариант осуществления 25. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 20-23 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где сухожилие представляет собой сухожилие вращательной манжеты плеча.

Вариант осуществления 26. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении повреждения связки.

Вариант осуществления 27. Соединение для применения согласно варианту осуществления 26 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение связки представляет собой частичный разрыв связки.

Вариант осуществления 28. Соединение для применения согласно варианту осуществления 26 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение связки представляет собой полный разрыв связки.

Вариант осуществления 29. Соединение для применения согласно варианту осуществления 26 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение связки представляет собой дистрофию связки.

Вариант осуществления 30. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 19-29, где соединение представляет собой 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид в свободной форме или в фор-

ме фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 31. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 19-29, где соединение представляет собой 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 32. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 19-29, где соединение представляет собой 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 33. Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 19-29, где соединение представляет собой 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут быть представлены, например, в виде чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Настоящее изобретение подразумевает включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения согласно настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологические эффективность и свойства соединений согласно настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из колонок I-XII Периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), (II) или (III) в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорасульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), (II) или (III) в

форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтаноламина, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченных форм, а также меченных изотопом форм соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображенные посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные меченные изотопом соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^{2}H и ^{13}C. Такие меченные изотопами соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например, ^{2}H или ^{3}H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, меченное ^{18}F соединение может быть особенно востребованным для исследований PET или SPECT. Меченные изотопами соединения формулы (I) в общем могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области, или посредством способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с применением подходящего меченного изотопом реагента вместо немеченного реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^{2}H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации в процессе метаболизма, например увеличенный период полувыведения in vivo, или потребности в сниженной дозе, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, а именно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между изобилием изотопа и изобилием в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении согласно настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D_2O, d_6-ацетон, d_6-DMSO.

Соединения согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) посредством известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в растворе соединений формулы (I) в контакт со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, средства, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, наполнители, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подсластители, вкусо-ароматические средства, красители и т.п. и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или

медицинский ответ у субъекта, например смягчение симптомов, облегчение состояния.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к человеку.

Используемый в данном документе термин "подавлять", "подавление" или "подавляющий" относится к снижению или ослаблению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному снижению исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится в одном варианте осуществления к смягчению заболевания или нарушения (т.е. замедлению, или остановке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к смягчению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизация явного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо с помощью того и другого.

Используемый в данном документе субъект "нуждается в" лечении, если для такого субъекта будет биологическая, медицинская польза или польза в отношении качества жизни в результате такого лечения.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, применяемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать с охватом как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия по контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия по контексту. Применение всех возможных примеров или примерных формулировок (например, "такой как"), предоставленных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(ий) согласно настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом предусматривает энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 50%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 60%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 70%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 80%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 90%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 95%, или энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 99%, в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, используемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может быть представлено в форме одного из возможных ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде практически чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основный фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений согласно настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-O,O'-п-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

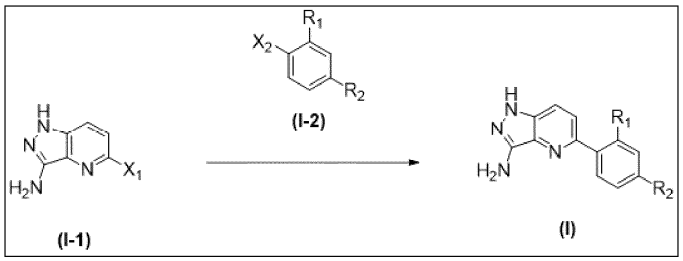
Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения согласно настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколь-

кими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой широко используемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже.

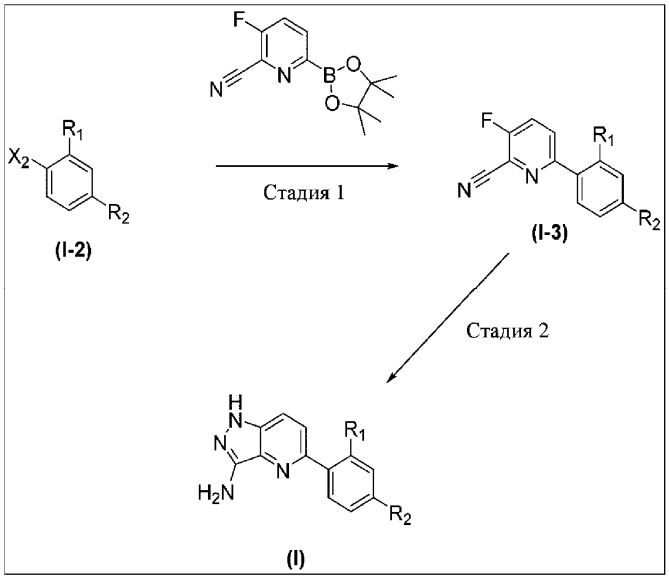
Схема 1



Соединение формулы (I), где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 1 путем проведения реакции сочетания соединения формулы (I-1), где X_1 представляет собой галоген, например хлор, с соединением формулы (I-2), где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I), и X_2 представляет собой галоген или производное бороновой кислоты, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диоксан, ацетонитрил, и подходящего катализатора, предпочтительно катализатора на основе палладия, такого как, например, бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) или тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(Ph_3)_4$). Если X_2 представляет собой производное бороновой кислоты, такое как, например, пинаколят бороновой кислоты, реакция сочетания может быть проведена в присутствии основания, такого как, например, карбонат натрия. Если X_2 представляет собой галоген, такой как, например, бромид, реакция сочетания может быть проведена в присутствии станнана, такого как, например, гексаметилдиолово.

Соединения формулы (I-1) и (I-2) могут быть получены, как описано на схемах и в примерах, приведенных ниже.

Схема 1a



Соединение формулы (I), где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 1a путем проведения следующих стадий.

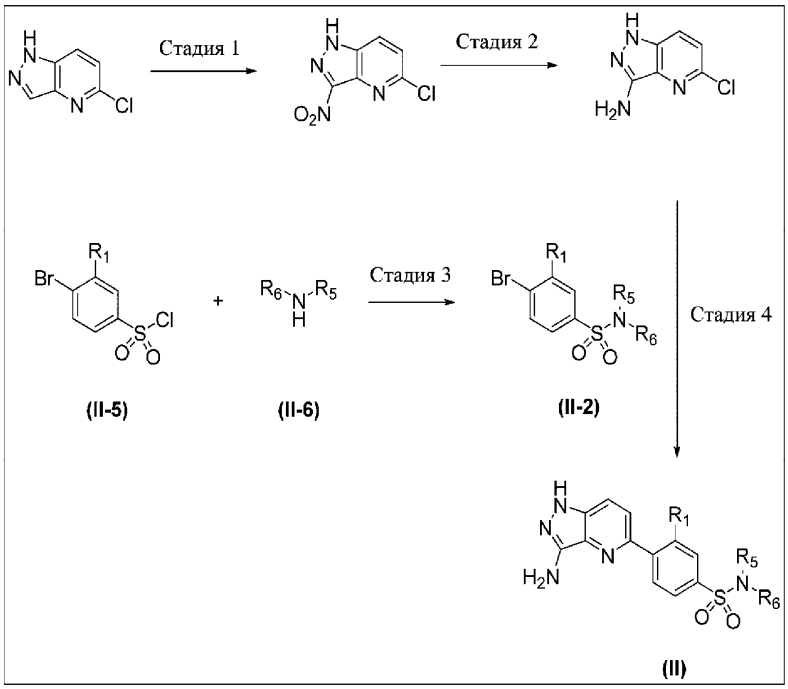
Стадия 1. Соединение формулы (I-3), где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I), может быть получено путем проведения реакции сочетания соединения формулы (I-2), где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I), и где X_2 представляет собой галоген, например бром, с 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрилом в присутствии подходящего растворителя, например ацетонитрила, подходящего основания, например карбоната калия, и подходящего катализатора, например [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида ($PdCl_2(dppf)$).

Стадия 2. Соединение формулы (I), где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки соединения формулы (I-3), где R_1 и R_2 являются такими, как

определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I), с помощью раствора, содержащего гидразин, в подходящем растворителе, например этаноле.

3-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрил может быть получен, как описано на схемах и в примерах, приведенных ниже.

Схема 2



Соединение формулы (II), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 2 путем проведения следующих стадий.

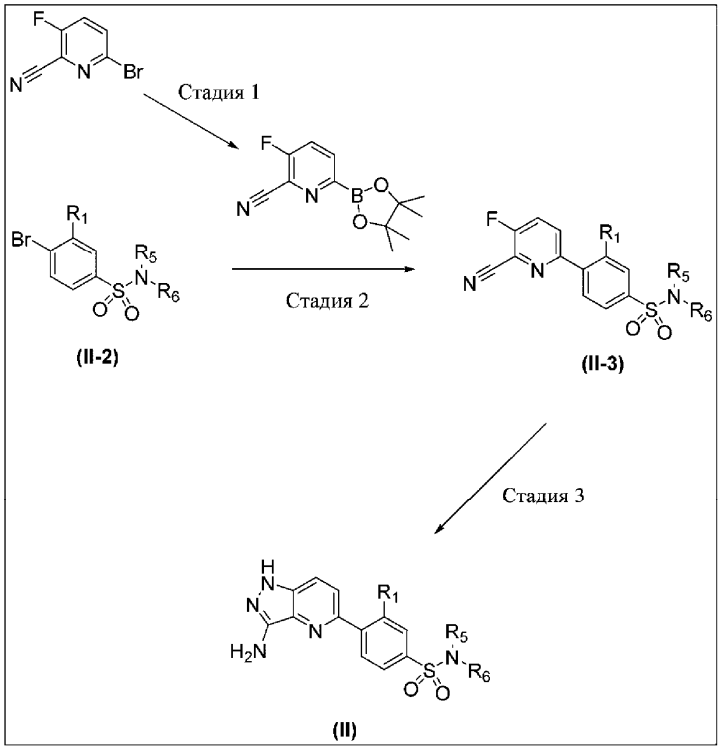
Стадия 1. 5-Хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин может быть получен путем обработки 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина с помощью нитрующего средства, такого как, например, азотная кислота, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, серная кислота.

Стадия 2. 5-Хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин может быть получен путем гидрирования 5-хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина в присутствии подходящего гидрирующего средства, например H_2, в присутствии подходящего катализатора, например палладия на угле, в подходящем растворителе, например метаноле.

Стадия 3. Соединение формулы (II-2), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем проведения реакции сочетания соединения формулы (II-5), где R_1 является таким, как определено в данном документе, с соединением формулы (II-6), где R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, в присутствии подходящего основания, например диизопропилэтиламина, в подходящем растворителе, например дихлорметане или пиридине.

Стадия 4. 5-Хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин приводят в реакцию сочетания с соединением формулы (II-2), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, в присутствии станнана, такого как, например, гексаметилдиолово, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(Ph_3)_4$), в присутствии подходящего растворителя, например диоксана, с получением соединения формулы (II), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе.

Схема 2а



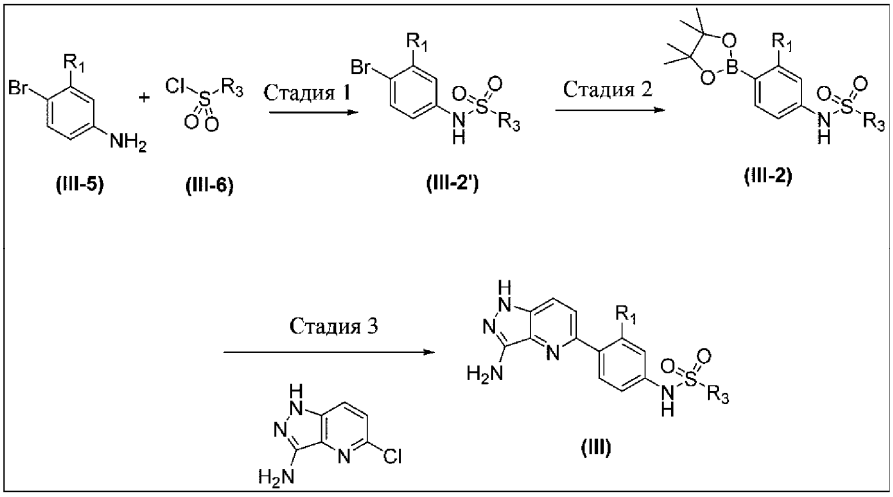
Соединение формулы (II), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 2а путем проведения следующих стадий.

Стадия 1. 3-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрил может быть получен из 6-бром-3-фторпиколинонитрила в присутствии борирующего средства, такого как, например, бис(пинаколато)дибор, в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, в присутствии подходящего основания, например ацетата калия.

Стадия 2. Соединение формулы (II-3), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем осуществления реакции 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрила с соединением формулы (II-2), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе (которое может быть получено, как описано на схеме 2), в присутствии подходящего растворителя, например ацетонитрила, подходящего основания, например карбоната калия, и подходящего катализатора, например [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида ($PdCl_2$(dppf)).

Стадия 3. Соединение формулы (II), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (II-3), где R_1, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе, с раствором, содержащим гидразин, в подходящем растворителе, например этаноле.

Схема 3



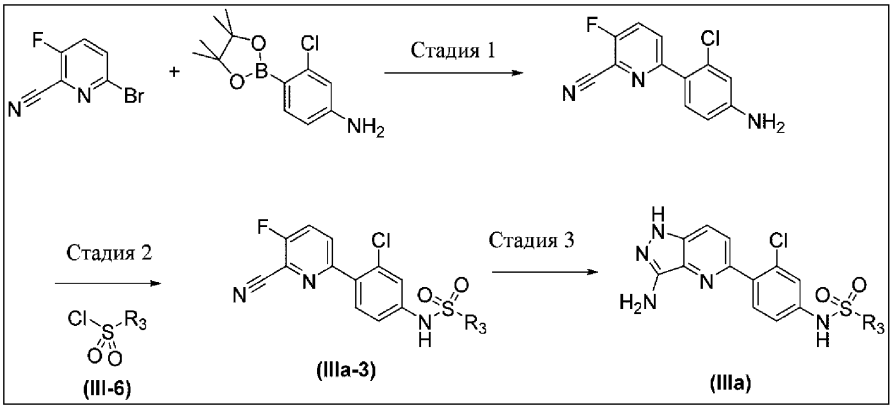
Соединение формулы (III), где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 3 путем проведения следующих стадий.

Стадия 1. Соединение формулы (III-2'), где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем проведения реакции сочетания соединения формулы (III-5), где R_1 является таким, как определено в данном документе, с соединением формулы (III-6), где R_3 является таким, как определено в данном документе, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или пиридин.

Стадия 2. Соединение формулы (III-2), где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки соединения формулы (III-2'), где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе, с помощью подходящего борирующего средства, такого как, например, бис(пинаколато)дибор, в присутствии подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, и подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$), и подходящего лиганда, такого как, например, трициклогексилфосфин (PCy_3).

Стадия 3. Соединение формулы (III), где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки соединения формулы (III-2), где R_1 и R_3 являются такими, как определено в данном документе, с помощью 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина, который может быть получен, как описано на схеме 2, в присутствии подходящего основания, такого как, например, натрий карбонат, и подходящего катализатора, такого как, например, бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$), в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.

Схема 3а



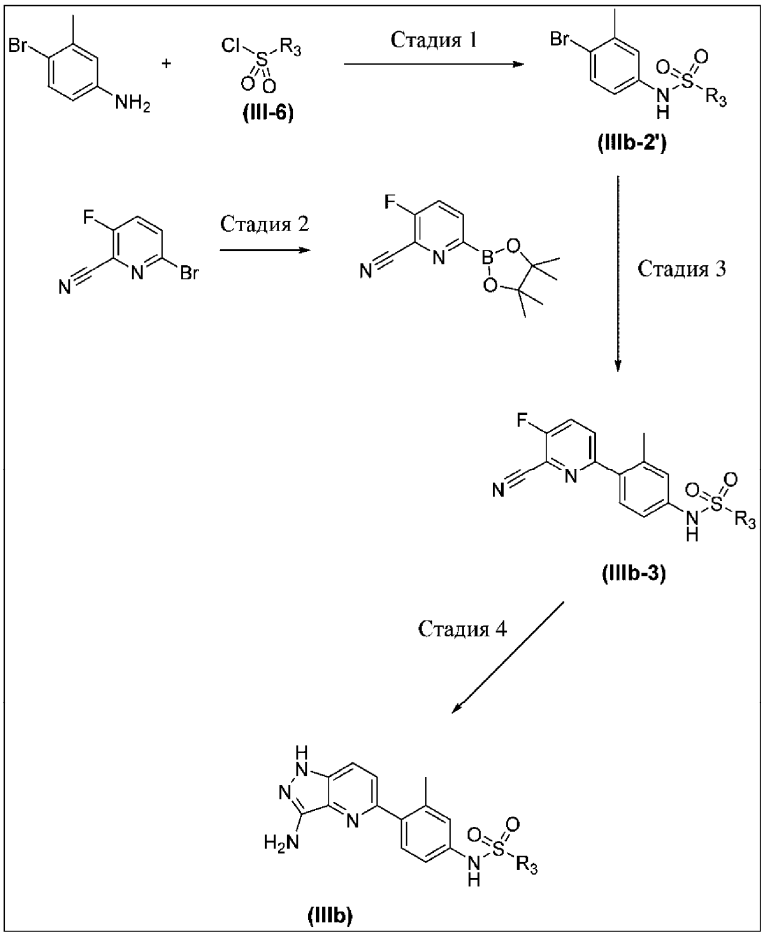
Соединение формулы (IIIa), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 3а путем проведения следующих стадий.

Стадия 1. 6-(4-Амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрил может быть получен путем осуществления реакции соединения 6-бром-3-фторпиколинонитрила с 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилином в присутствии подходящего растворителя, например ацетонитрила, подходящего основания, например карбоната калия, и подходящего катализатора, например [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида ($PdCl_2(dppf)$).

Стадия 2. Соединение формулы (IIIa-3), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила с помощью соединения формулы (III-6), где R_3 является таким, как определено в данном документе, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или пиридин.

Стадия 3. Соединение формулы (IIIa), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки соединения формулы (IIIa-3) с помощью раствора, содержащего гидразин, в подходящем растворителе, например этаноле.

Схема 3b



Соединение формулы (IIIb), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено согласно схеме 3b путем проведения следующих стадий.

Стадия 1. Соединение формулы (IIIb-2'), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки 4-бром-3-метиланилина с помощью соединения формулы (III-6), где R_3 является таким, как определено в данном документе, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или пиридин.

Стадия 2. 3-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрил может быть получен путем обработки 6-бром-3-фторпиколинонитрила с помощью подходящего борирующего средства, такого как, например, бис(пинаколато)дибор, в присутствии подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, в подходящем растворителе, например диоксане.

Стадия 3. Соединение формулы (IIIb-3), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено путем проведения реакции сочетания 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрила с соединением формулы (IIIb-2'), где R_3 является таким, как определено в данном документе, в присутствии подходящего растворителя, например ацетонитрила, подходящего основания, например карбоната калия, и подходящего катализатора, например [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида ($PdCl_2$(dppf)).

Стадия 4. Соединение формулы (IIIb), где R_3 является таким, как определено в данном документе, может быть получено путем обработки соединения формулы (IIIb-3) с помощью раствора, содержащего гидразин, в подходящем растворителе, например этаноле.

Соединения формулы (I-1), (I-3), (II-3), (IIIa-3), (IIIb-3), определенные в данном документе, применимы в получении соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-1), (I-3), (II-3), (IIIa-3), (IIIb-3) или его солям. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I-1), (I-3), (II-3), (IIIa-3), (IIIb-3) или его солей при получении соединения формулы (I).

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов согласно настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в котором исходные материалы получают in situ при условиях реакции, или в котором компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к процессу осуществления способа получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающего стадии:

a) проведения реакции сочетания соединения формулы (I-1), определенного в данном документе, с соединением формулы (I-2) с получением соединения формулы (I), определенного в данном документе;

b) выделения получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к процессу осуществления способа получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающего стадии:

a) обработки соединения формулы (I-3), определенного в данном документе, с помощью гидразина;

b) выделения получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как околосухожильное введение, внутрисухожильное введение или трансдермальное введение.

Некоторые инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Указанные композиции могут быть простерилизованными и/или содержать вспомогательные вещества, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически полезные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента. В инъекционных составах, содержащих соединение по настоящему изобретению, можно применять изобутират ацетата сахарозы (SAIB) и этанол.

Настоящее изобретение также относится, в дополнительном конкретном варианте осуществления, к составам с замедленным высвобождением в форме составов на основе микрочастиц (особенно для инъекции), содержащим в качестве активного ингредиента (лекарственного вещества) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько сополимеров полилактида и гликолида (PLGA).

В данном случае лекарственное вещество включают в биологически разлагаемую полимерную матрицу, состоящую из 2 или более различных сополимеров полилактида и гликолида (PLGA). PLGA характеризуются соотношением мономеров лактид:гликолид, составляющим от 100:0 до 0:100, предпочтительно от 75:20 до 20:75, более предпочтительно 50:50.

Предпочтительно PLGA имеет или разновидности PLGA имеют молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 10 до 70 кДа.

Предпочтительно состав в виде микрочастиц содержит сополимер DL-лактида и гликолида в молярном соотношении 50:50, вплоть до молярного соотношения 75:25, с характеристической вязкостью, находящейся в диапазоне от 0,15 до 0,60 дл/г, со сложноэфирной или кислотной концевой группой, либо разветвленный, либо линейный, или комбинацию двух сополимеров и лекарственное вещество. Количество лекарственного вещества, включенного в микрочастицы, предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 25%, в частности от 2 до 10% (вес/вес). Микрочастицы составлены с обеспечением среднемассового размера в диапазоне предпочтительно от 5 до 100, например от 5 до 25, микрон. Совокупность микрочастиц составлена с возможностью доставки посредством игл 22 калибра или больше.

В составы на основе микрочастиц могут быть добавлены дополнительные наполнители, такие как, без ограничения, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, маннит или плоксамер, или комбинации двух или всех из них, для достижения изотоничности и способствования проходимости через иглу шприца.

Состав в виде микрочастиц может быть получен в соответствии со способом, включающим следующие стадии (a) - (e):

(a) растворение лекарственного вещества в органическом растворе на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, предусматривающем органический растворитель или смесь растворителей, с получением раствора лекарственного средства;

(b) обработка раствора лекарственное вещество-PLGA для удаления растворителя, чтобы он остался в количестве, составляющем 10000 ppm или меньше, например от 100 до 5000 ppm, например, с приме-

нением нагревательной камеры; и эмульгирование полученного раствора в микрокапли путем добавления его в водную фазу, содержащую надлежащий эмульгатор, такой как поливиниловый спирт, например, в количестве, составляющем от 0,5 до 2% по весу, как, например, 1% по весу;

(c) предпочтительно сбор микрочастиц с контролируемым или замедленным высвобождением с применением вакуумной фильтрации или предпочтительно центрифугирования;

(d) предпочтительно применение второй стадии высушивания для удаления оставшихся растворителей, в частности сублимационного высушивания; и

(e) предпочтительно просеивание собранных микрочастиц с контролируемым или замедленным высвобождением с применением сита, например сита с размером отверстий 150 микрон.

Конкретные органические растворители, применяемые как первичные растворители для получения микрочастиц на стадии (a), представляют собой, например, дихлорметан (DCM) и этилацетат (EA), при этом либо отдельно, либо в комбинации, либо в комбинации с метанолом (MeOH) и/или диметилсульфоксидом (DMSO); например, объемная доля DCM в смеси DCM/EA может находиться в диапазоне от 5 до 50%.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют полезные фармакологические свойства, например индукцию маркеров сухожилия, как, например, генов склераксиса, теномодулина и/или внеклеточного матрикса (ECM) в нисходящем направлении, как, например, коллагена 1a2 типа, например, как показано в тестах in vitro и ex vivo, представленных в примерах, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве изучаемых химических веществ, например в качестве "инструментальных" соединений.

Соединения по настоящему изобретению, представляющие особый интерес, обладают хорошей активностью в биологических анализах, описанных в данном документе. В другом аспекте они должны характеризоваться благоприятным профилем безопасности. В другом аспекте они должны обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Кроме того, идеальное лекарственное средство-кандидат будет находиться в форме, которая является стабильной, негигроскопичной и легкой для составления.

Было установлено, что соединения по настоящему изобретению характеризуются индуцирующими свойствами в отношении склераксиса. Склераксис представляет собой фактор транскрипции, специфичный в отношении сухожильных клеток. Основываясь на литературных данных, склераксис, по-видимому, действует в начале пути дифференциации сухожильных клеток, он является маркером как предшественников сухожильных клеток (стволовых клеток сухожилия), так и созревающих теноцитов in vivo. Таким образом, без ограничения какой-либо теорией есть основания полагать, что такие свойства указывают на то, что соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении повреждений сухожилий и/или связок.

Индукция склераксиса может быть измерена посредством анализов in vitro и ex vivo, описанных в примерах.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению также характеризуются индуцирующими свойствами в отношении теномодулина и коллагена I типа (Col1a2). Было показано, что экспрессия генов теномодулина (Tnmd) повышена в сухожильных клетках и ассоциируется с теногенезом, тогда как увеличение количества коллагена I типа (Col1a2) в сухожилии является вторичным по отношению к дифференциации сухожильных клеток и необходимым для надлежащего заживления. Таким образом, без ограничения какой-либо теорией, есть основания полагать, что такие свойства указывают на то, что соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении повреждений сухожилий и/или связок.

Индукция теномодулина и коллагена I типа (Col1a2) может быть измерена посредством анализов ex vivo, описанных в примерах.

Учитывая их активность в качестве индукторов склераксиса, соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли применимы при лечении состояний, которые восприимчивы (имеется в виду в особенности терапевтически благоприятным образом) к индукции склераксиса, как, например, повреждения сухожилий и/или связок.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении повреждения сухожилия и/или связки. Они могут быть применимы при лечении хронического повреждения сухожилия, которое может привести к дистрофии сухожилия. Также они могут быть применимы при лечении дистрофии сухожилия. Они могут быть применимы при лечении острого повреждения сухожилия, такого как частичный или полный разрыв сухожилия. Они могут быть применимы при лечении хронического повреждения связки, которое может привести к дистрофии связки. Также они могут быть применимы при лечении дистрофии связки. Они могут быть применимы при лечении острого повреждения связки, такого как частичный или полный разрыв связки. Частичный или полный разрыв сухожилий и связок можно определить с помощью известных специалисту в данной области методик, таких как ЯМР (магнитно-резонансная томография) или ультразвуковое исследование.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в тера-

пии. В дополнительном варианте осуществления терапия направлена против заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством индукции склераксиса. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждения сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки, дистрофии сухожилия и/или связки.

Повреждения сухожилий и связок могут быть идентифицированы квалифицированным врачом с применением методик, таких как ЯМР (магнитно-резонансная томография) и ультразвуковое исследование.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия направлена против заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством индукции склераксиса. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждения сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки или дистрофии сухожилия и/или связки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, лечение которого осуществляют посредством индукции склераксиса, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждения сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки или дистрофии сухожилия и/или связки.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применени есоединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством индукции склераксиса. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждения сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки или дистрофии сухожилия и/или связки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении повреждения сухожилия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении повреждения связки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении частичного разрыва сухожилия, полного разрыва сухожилия или дистрофии сухожилия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении частичного разрыва связки, полного разрыва связки или дистрофии связки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении повреждения сухожилия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении повреждения связки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении частичного разрыва сухожилия, полного разрыва сухожилия или дистрофии сухожилия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид для применения при лечении частичного разрыва связки, полного разрыва связки или дистрофии связки.

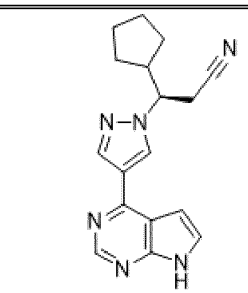
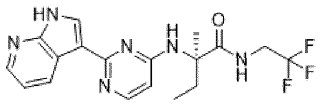
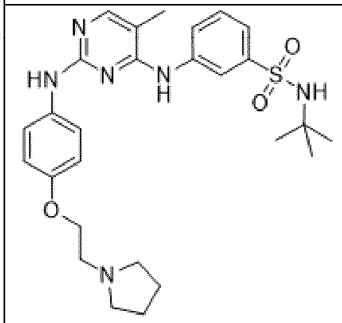
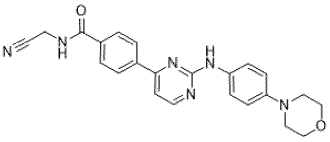
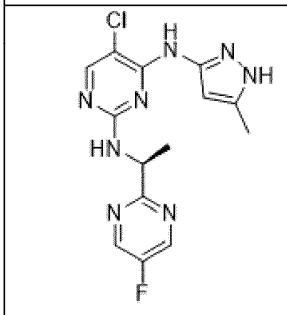
В одном варианте осуществления настоящего изобретения сухожилие представляет собой ахиллово сухожилие. В другом варианте осуществления сухожилие представляет собой сухожилие вращательной манжеты плеча.

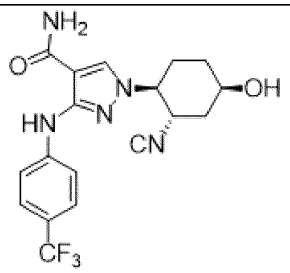
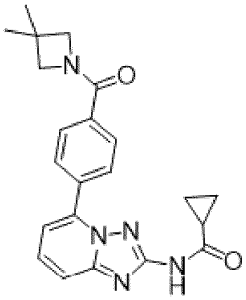
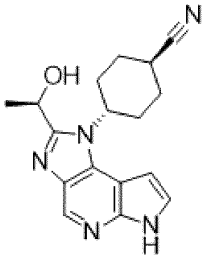
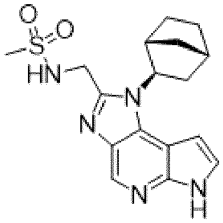
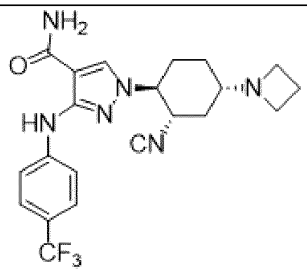
Кроме того, при лечении повреждений сухожилий и/или связок также могут применяться соедине-

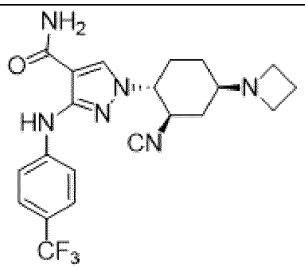
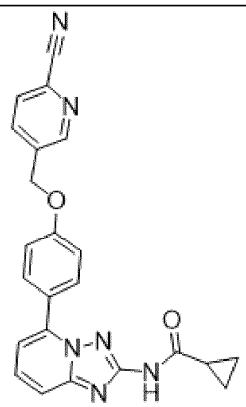
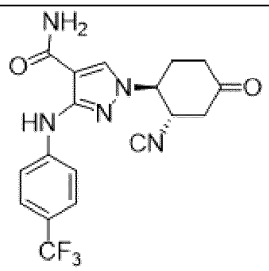
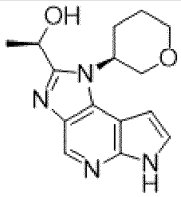
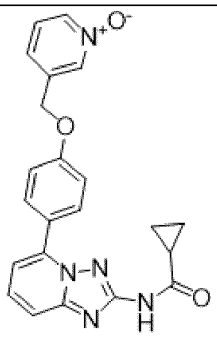
ния, приведенные в табл. 1, как индукторы склераксиса и других имеющих отношение к сухожилию генов (теномодулина и коллагена).

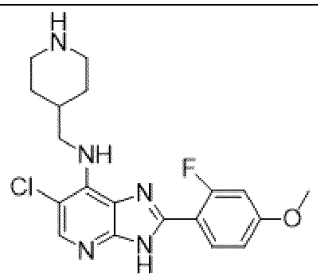
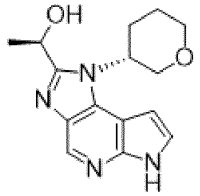
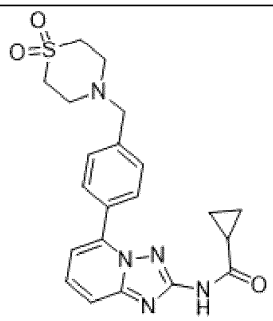
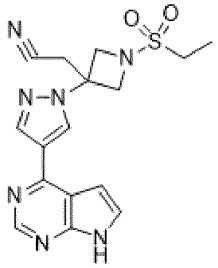
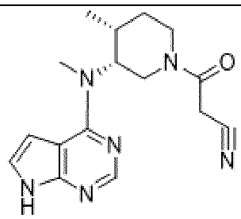
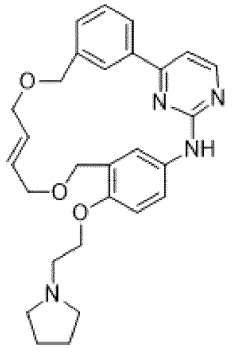
Следовательно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению из табл. 1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении повреждения сухожилия и/или связки.

Таблица 1

	Scx-Luc (EC_{50}, мкМ)	SCX ex vivo (EC_{50}, мкМ)	Tnmd ex vivo (EC_{50}, мкМ)	Col1a2 ex vivo (EC_{50}, мкМ)	JAK1 (IC_{50}, мкМ)	JAK2 (IC_{50}, мкМ)	JAK3 (IC_{50}, мкМ)	TYK2 (IC_{50}, мкМ)
	0,12	3,13	0,74	2,64	1E-3	2E-3	0,2	6E-3
	0,03	1,65	1,77	0,88	0,02	0,13	0,01	1,5
	0,62	н. о.	н. о.	н. о.	0,02	8E-3	1,5	0,31
	0,12	3,92	3,27	4,67	0,02	0,02	0,21	0,03
	8E-3	3,37	3,30	2,61	2E-4	7E-4	0,06	2E-3

	2,06	5,65	3,82	3,97	4E-3	0,15	10	0,11
	1,42	3,56	3,69	3,62	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	2,69	4,27	6,38	6,62	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
	0,18	3,22	4,57	3,76	1E-3	0,19	0,95	0,14
	2,05	1,16	0,08	0,42	0,04	2,7	10	1,8

	0,40	5,63	5,76	3,65	2E-3	0,24	10	0,12
	0,22	5,77	1,31	0,90	1E-3	0,03	0,38	0,11
	1,24	0,85	4,83	0,94	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
	0,82	3,31	4,19	4,32	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
	0,02	0,36	5,99	0,40	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

	0,51	0,47	0,08	1,15	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
	1,34	0,08	6,11	4,66	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
	4,32	5,34	6,93	5,01	0,05	0,46	9,4	0,78
	0,30	2,49	2,52	1,78	7E-4	0,004	0,25	0,03
	0,37	1,46	1,26	2,75	4E-3	0,03	0,02	0,23
	1,06	3,32	6,71	3,11	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

н. о.: не определено

Соединения, приведенные в табл. 1, также проявляют биохимическую активность как ингибиторы JAK1, JAK2, JAK3 и/или TYK2.

Ниже описаны анализы, применяемые для измерения показателя активности JAK1, JAK2, JAK3 и/или TYK2.

Панель для определения селективности в отношении киназ, с помощью которой измеряют уровень

фосфорилирования субстрата, представляющего собой пептид, настраивали для рекомбинантных Jak1 (а. к. 866-1154), Jak2 (а. к. 808-1132), Jak3 (а. к. 811-1124) и Tyk2 (а. к. 888-1187) человека. Технология, применяемая для описанного анализа, основывается на разделении и количественном определении субстрата и продукта в электрическом поле. В ходе осуществляемой киназой реакции субстрат, представляющий собой пептид, фосфорилируется киназой. Перенос фосфатного остатка также приводит к введению двух дополнительных отрицательных зарядов и, следовательно, к изменению общего заряда фосфопептида по сравнению с нефосфорилированным пептидом. Благодаря этой разнице заряда фосфорилированный и нефосфорилированный пептиды мигрируют в электрическом поле с разными скоростями.

В применяемом способе это разделение происходит внутри чипа, который содержит сложную капиллярную систему для одновременного анализа 12 образцов ("12-канальный чип", Caliper Technologies Corp., Маунтин-Вью, США). Для того, чтобы обеспечить обнаружение и количественное определение пептидов в капиллярной системе, пептиды снабжали флуоресцентной меткой (флуоресцеином). При наличии этой метки количество пептидов можно определять по интенсивности флуоресценции с помощью инструментов лазерной системы и системы обнаружения (LC3000, Caliper Life Sciences).

Анализы проводили в 384-луночных малообъемных аналитических микротитрационных планшетах с конечным объемом реакционной смеси 9 мкл. Кривые зависимости доза-эффект получали путем инкубирования 3 нМ каждой киназы вместе с 2 мкМ флуоресцентно меченного субстрата, представляющего собой пептид, специфичного для каждого фермента (субстрат FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH2 для Jak1 и Jak3, субстрат 5(6)-карбоксифлюоресцеин-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK для Jak2 и Tyk2), в 50 мМ Hepes с pH 7,5, 0,02% Tween 20, 0,02% BSA, 1 мМ DTT, 10 мкМ Na_3VO_4, 10 мМ β-глицеринфосфата, при конкретных концентрациях $MgCl_2$ (12 мМ для Jak1, 9 мМ Jak2 и Tyk2, 1,5 мМ для Jak3) и 45 мкМ ATP в течение 60 мин. при 30°C в присутствии или в отсутствие соединения, разбавленного в DMSO. Осуществляемую киназой реакцию останавливали путем добавления 15 мкл СТОП-буфера (100 мМ HEPES с pH 7,5), 5% DMSO, 0,1% покрывающего реагента Caliper, 10 мМ EDTA и 0,015% Brij35.

Планшеты, в которых осуществляемые киназой реакции были остановлены, перемещали в рабочую станцию Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Маунтин-Вью, США) для считывания. Относительное количество фосфорилированного пептида r рассчитывали с применением значений высоты пика субстрата, s, и высоты пика продукта, p:r=p/(p+s).

Учитывая их биохимическую активность, приведенную в табл. 1, и без ограничения какой-либо теорией предполагается, что ингибирование JAK1, и/или JAK2, и/или JAK3, и/или TYK2 может оказывать положительное действие в отношении лечения повреждения сухожилия и/или связки.

Следовательно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1, для лечения повреждения сухожилия.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1, для лечения повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK2, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK2, для лечения повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK3, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK3, для лечения повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором TYK2, для лечения повреждения сухожилия.

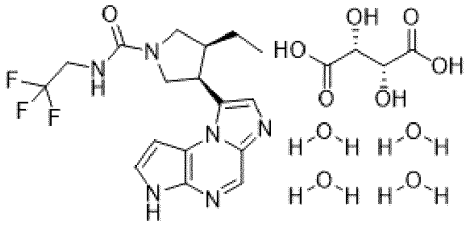
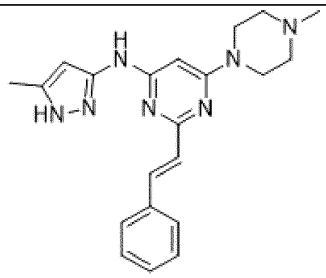
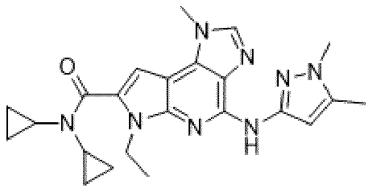
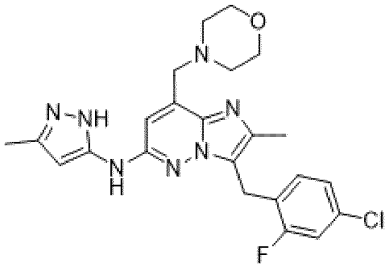
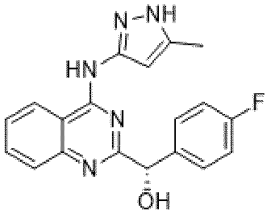
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором TYK2, для лечения повреждения связки.

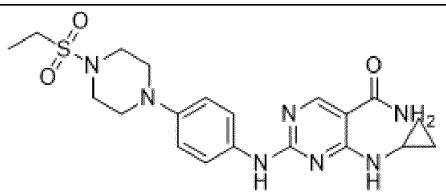
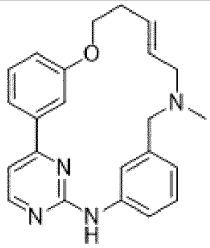
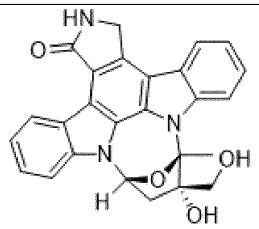
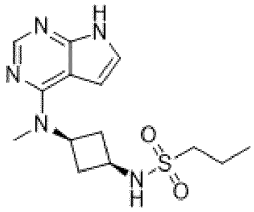
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1/TYK2, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1/TYK2, для лечения повреждения связки.

Учитывая их известную активность в качестве ингибиторов JAK, следующие приведенные в табл. 2 соединения также могут быть применимы при лечении повреждения сухожилия и/или связки. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению из табл. 2 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении повреждения сухожилия и/или связки.

Таблица 2

Соединение	Структура
Упадацитиниб	
ENMD-2076 ((E)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-стирилпиримидин-4-амин)	
JTE-052 (от компании Japanese Tobacco International, LEO Pharma)	Структура неизвестна
R-333 (от Rigel)	Структура неизвестна
BMS-911543 (N,N-дициклопропил-4-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид)	
Гандотиниб	
PF-06263276 (от Pfizer)	Структура неизвестна
INCB-52793 (от Incyte)	Структура неизвестна
AC-410 ([(S)-(4-фторфенил)(4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)метанол])	

Цердулатиниб	
TG-02, также известный как SB-1317 от Tragara Pharmaceuticals	
LS-104 (от Aegera Therapeutics)	Структура неизвестна
Пефицитиниб	Структура неизвестна
Итацитиниб	Структура неизвестна
R-348 (от Rigel)	Структура неизвестна
Ганетеспиб	Структура неизвестна
Лестауртиниб	
PF-04965842 (от Pfizer)	
ASN-002 (от Asana Biosciences)	Структура неизвестна
NS-018 (от Nippon Shinyaku)	Структура неизвестна
TD-1473 (от Theravance Biopharma)	Структура неизвестна
R-548 (от Aclaris)	Структура неизвестна
CT-1578 (от Cell Therapeutics)	Структура неизвестна

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо перед ними, либо после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств посредством такого же или иного пути введения или же вместе с ними в одной и той же фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при терапии. В одном варианте осуществления тера-

пия представляет собой лечение повреждения сухожилия и/или связки. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) вместе в одной и той же фармацевтической композиции или соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в раздельной форме, например в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий две или больше отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть сведены воедино в комбинированную терапию: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для лечения повреждения сухожилия и/или связки, где лекарственный препарат готовят для введения с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает применение другого терапевтического средства при повреждении сухожилия и/или связки, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где соединение формулы (I) готовят для введения с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где другое терапевтическое средство готовят для введения с соединением формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I) для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от субъекта, веса тела, возраста и состояния индивидуума, нарушения или заболевания, подлежащих лечению, или их тяжести. Квалифицированный специалист, являющийся врачом, клиницистом или ветеринаром, может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Свойства вышеприведенных дозировок являются очевидными из тестов in vitro и in vivo с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять in vitro в виде растворов, например водных растворов, и in vivo либо околосухожильно, либо внутрисухожильно, например в виде суспензии или в водном растворе. Доза in vitro может находиться в диапазоне концентраций от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. Терапевтически эффективное количество in vivo в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

На фиг. 1 представлено графическое изображение кумулятивного высвобождения составов на основе микрочастиц на основе 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида в зависимости от времени в PBS-буфере с pH 7,4

(об./об.), 1% Tween® 20, DL=содержание лекарственного средства.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует истолковывать как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 до 100 мм рт.ст. (=20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена посредством стандартных аналитических способов, например микроанализа и спектроскопических характеристик, например MS, IR, ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные в уровне техники сокращения.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области. Также соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области, как показано в следующих примерах.

Примеры

Сокращения

δ химический сдвиг

ACN ацетонитрил

водн. водный

API-MS масс-спектроскопия с ионизацией при атмосферном давлении

cDNA комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота

Ct пороговый цикл

DCM метиленхлорид

DIPEA диизопропилэтиламин

DMSO-d_6 диметилсульфоксид-d6

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

ESI-MS масс-спектроскопия с ионизацией электрораспылением

FIA-MS масс-спектроскопия с проточно-инжекционным анализом

ч час

HBSS сбалансированный солевой раствор Хенкса

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

K_2CO_3 карбонат калия

KOAc ацетат калия

л литр

$LiAlH_4$ алюмогидрид лития

л/мин литров в минуту

М моль/л

мг миллиграмм

мМ ммоль/л

MeOH метанол

мин минута

мл миллилитр

$MgSO_4$ сульфат магния

МГц мегагерц

MSCGM ростовая среда для мезенхимальных стволовых клеток

MW микроволновое излучение

н. нормальный

Na_2SO_4 сульфат натрия

$NaHCO_3$ бикарбонат натрия

NaOH гидроксид натрия

NH_4Cl хлорид аммония

NH_4OH гидроксид аммония

ЯМР ядерный магнитный резонанс

PCy3 трициклогексилфосфин

$PdCl_2$(dppf) [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

ppm части на миллион

qPCR количественная полимеразная цепная реакция

РНК рибонуклеиновая кислота

к. т. комнатная температура

SAIB изобутират ацетата сахарозы

насыщ. водн. насыщенный водный
Scx склераксис
Scx-Luc склераксис-люцифераза
SFC сверхкритическая флюидная хроматография
TGFβ1 трансформирующий фактор роста - бета 1
THF тетрагидрофуран
t_R время удерживания
UPLC-MS масс-спектроскопия с сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографией

UPLC-MS

Колонка: Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 60°C. Поток: 1,0 мл/мин. Градиент: от 5 до 98% B за 1,40 мин, затем 98% B в течение 0,40 мин, от 98 до 5% B за 0,10 мин, 5% B в течение 0,10 мин; A=вода+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония, B=ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты. Обнаружение UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Диапазон масс-спектрометра: 100-1200 Да.

Препаративная HPLC (способ 1)

Gilson GX-281, насосы 331/332.

Колонка: Waters Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Скорость потока 30 мл/мин.

Подвижная фаза: вода+0,1% TFA и ацетонитрил.

Колоночная хроматография с обращенными фазами (способ 2)

Teledyne ISCO CombiFlash.

Высокоэффективная колонка Redisep Rf Gold C18, предварительно заполненные колонки на 15,5 г или 50 г, 20-40 мкм, 100A.

Подвижная фаза: вода и ацетонитрил.

Препаративная HPLC (способ 3)

Gilson GX-281, насосы 331/332.

Колонка: Dr Maisch Reprosil-Pur Basic C18, 5 мкм, 30×100 мм).

Подвижная фаза: вода (+7,3 мМ NH_4OH) и ацетонитрил (+7,3 мМ NH_4OH).

Препаративная ахиральная SFC (способ 4)

Waters THAR SFC 100.

Скорость потока: 100 мл/мин.

Подвижная фаза: MeOH.

ЯМР

Измерения проводили на спектрометре Bruker Ultrashield Plus™ 400 (400 МГц) с применением тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта или без него. Химические сдвиги (d-значения) приведены в ppm, отсчитывая от тетраметилсилана, при этом спектры на схеме расщепления обозначены как синглет (s), дуплет (d), триплет (t), квартет (q), мультиплет, неразделенные или в большей степени перекрывающиеся сигналы (m), широкий сигнал (br). Растворители приведены в скобках.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1a: 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид.

Раствор 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (80 мг, 0,28 ммоль) и (1s,3s)-3-амино-1-(трифторметил)циклобутан-1-ола гидрохлорида (53 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при 0°C и добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,83 ммоль). Обеспечивали достижение реакционной смесью комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,07 мин; ESI-MS 408,0 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 1b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид.

Стадия 1. Флакон наполняли 6-бром-3-фторпиколинонитрилом (48 мг, 0,24 ммоль), бис(пинаколато)дибором (73 мг, 0,29 ммоль), KOAc (47 мг, 0,48 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (8,7 мг, 0,012 ммоль). Флакон герметично закрывали, добавляли с помощью шприца диоксан (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM/EtOAc и пропускали через подушку из целита. Подушку промывали несколько раз с помощью EtOAc и MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрила.

Стадия 2. Неочищенный материал разбавляли с помощью ACN (4 мл) и обрабатывали 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамидом (промежуточным соединением 1a, 103 мг, 0,24 ммоль), K_2CO_3 (99 мг, 0,72 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (8,7 мг, 0,012 ммоль). Флакон герметично закрывали и подвергали облучению в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин.

Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и пропускали через подушку из целита. Фильтрат промывали насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,06 мин; ESI-MS 448,0 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 2a: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Раствор (1s,3s)-3-амино-1-(трифторметил)циклобутан-1-ола гидрохлорида (ActivateScientific, номер согласно CAS 1408075-93-3) (249 мг, 1,30 ммоль) в пиридине (6,5 мл) обрабатывали 4-бром-3-метилбензолсульфонила хлоридом (Sigma-Aldrich, номер согласно CAS 72256-93-0) (350 мг, 1,30 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,60 мин; API-MS 387,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 2b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 2a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,52 мин; API-MS 430,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 3a: 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрил.

Устойчивый к MW флакон наполняли 6-бром-3-фторпиколинонитрилом (Enamine, номер согласно CAS 1256788-71-2) (1 г, 4,98 ммоль), 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилином (abcr, номер согласно CAS 877160-63-9) (1,514 г, 5,97 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (0,182 г, 0,249 ммоль). Добавляли ACN (20 мл) и 2 М водн. K_2CO_3 (7,46 мл, 14,93 ммоль) и смесь подвергали циклам облучения с помощью MW в течение 30 мин при 120°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и пропускали через подушку из целита. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Водн. слой дважды обратно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 25% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке продукта в виде бежевого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,97 мин; ESI-MS 248,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 246,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 3b: 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамид.

В герметично закрытый флакон, содержащий перемешанный раствор 4-хлорбензол-1-сульфонила хлорида (54 мг, 0,256 ммоль) в пиридине (0,5 мл), охлажденный до 0°C, добавляли по каплям раствор 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a, 57 мг, 0,230 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и дважды промывали 1 н. водн. раствором NH_4Cl, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в цилогексане) с получением указанного в заголовке продукта в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,18 мин; ESI-MS 422,0/424,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,0/422,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 4a: 4-бром-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3,3-дифторциклобутанамина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,03 мин; ESI-MS 356,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 4b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 4a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,09 мин; ESI-MS 400,1 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 5b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-метоксибензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 4-метоксибензол-1-сульфонила хлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при к. т. в течение 45 ч. без обработки с помощью экстракции с получением указанно-

го в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,11 мин; ESI-MS 418,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 6b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 4-фторбензолсульфонила хлорида (Sigma-Aldrich, номер согласно CAS 349-88-2) и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,12 мин; ESI-MS 406,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 404,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 7a: 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,03 мин; ESI-MS 356,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 7b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 7a) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,00 мин; ESI-MS 396,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8a: 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 3,3-дифторциклобутанамина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,11 мин; ESI-MS 340,0 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 8b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 8a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,06 мин; ESI-MS 380,1 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 9a: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.

К раствору 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида (1,32 г, 4,90 ммоль) и (1s,3s)-3-(метиламино)-1-(трифторметил)циклобутанола (промежуточного соединения 9c, 828 мг, 4,90 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (2,57 мл, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин, затем разделяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,13 мин; ESI-MS 402,1/404,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 9b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.

Стадия 1. Флакон наполняли 6-бром-3-фторпиколинонитрилом (435 мг, 2,16 ммоль), бис(пинаколато)дибором (659 мг, 2,60 ммоль), KOAc (425 мг, 4,33 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (79 мг, 0,108 ммоль). Флакон герметично закрывали, добавляли с помощью шприца диоксан (3,75 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрила.

Стадия 2. Неочищенный материал разбавляли с помощью ACN (15 мл) и обрабатывали 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамидом (промежуточным соединением 9a, 871 мг, 2,16 ммоль), K_2CO_3 (897 мг, 6,49 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (79 мг, 0,108 ммоль). Флакон герметично закрывали и подвергали облучению в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали водой и EtOAc. После разделения фаз водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,08 мин; ESI-MS 461,1 $[M+H_2O+H]^+$.

Промежуточное соединение 9c: (1s,3s)-3-(метиламино)-1-(трифторметил)циклобутан-1-ол.

К раствору (1s,3s)-3-амино-1-(трифторметил)циклобутан-1-ола (324 мг, 1,69 ммоль) и DIPEA (0,86 мл, 5,07 ммоль) в THF (15 мл) добавляли метила карбонохлоридат (0,26 мл, 3,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и обрабатывали с помощью $LiAlH_4$ (1 M в THF, 8,46 мл, 8,46 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона, затем перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой и 1 н. водн. NaOH, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки. FIA-MS (ES) 170,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 10b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-дифторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3,4-дифторбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3b) при 0°C в течение 2 ч без обработки с помощью экстракции с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,17 мин; ESI-MS 424,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 422,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 11b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2,5 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,09 мин; ESI-MS 432,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 430,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 12a: 4-бром-3-хлор-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 2-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (UPLC-MS) t_R 1,08 мин; ESI-MS 366,0/368,0/370,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 12b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 12a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,05 мин; ESI-MS 410,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 13b: 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 4-хлор-3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 1,5 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,20 мин; ESI-MS 440,0/442,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 438./440,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 15b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)циклогексансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением большого избытка циклогексансульфонилхлорида (5 экв.) и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при к. т. в течение ночи до завершения реакции. После двух очисток посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,18 мин; ESI-MS 394,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 392,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 16a: 4-бром-3-метил-N-фенилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и анилина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 328,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 16b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метил-N-фенилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-

(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-метил-N-фенилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 16a) с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли как неочищенный материал без очистки. (UPLC-MS) t_R 1,11 мин; ESI-MS 366,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 17b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением большого избытка 2-гидроксициклогексан-1-сульфонилхлорида (3 экв.) и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,07 мин; ESI-MS 410,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 408,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 18a: (S)-(1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением (S)-(4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола и 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,56 мин; API-MS масса/заряд: 390,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 18b: (S)-6-(2-хлор-4-((4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2b) с применением (S)-(1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 18a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,51 мин; API-MS 432,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 19a: 4-бром-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1R,3S)-3-аминоциклопентанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,90 мин; ESI-MS 334,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 19b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 19a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 374,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 20a: 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1S,2R)-2-аминоциклопентанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,01 мин; ESI-MS 334,1/336,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 20b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 20a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 376,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21a: 2-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)октагидроциклопента[c]пиррол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и октагидроциклопента[c]пиррола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,33 мин; ESI-MS 344,1/346,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21b: 3-фтор-6-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с

применением 2-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)октагидроциклопента[c]пиррола (промежуточного соединения 21a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,24 мин; ESI-MS 386,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-цианобензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-цианобензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч без обработки с помощью экстракции с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,08 мин; ESI-MS 413,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 411,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 23a: 4-бром-3-хлор-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (1R,3S)-3-аминоциклопентанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 354,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 23b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 23a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,93 мин; ESI-MS 394,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 24a: 4-бром-3-хлор-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4,4-диметилциклогексанамина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,36 мин; ESI-MS 380,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 24b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 24a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 420,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 25b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч. с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 402,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 26a: 4-бром-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1-аминоциклопентил)метанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,02 мин; ESI-MS 346,0/348,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 26b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 26a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,98 мин; ESI-MS 388,2 $[M-H]^-$

Промежуточное соединение 27b: 3-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-хлор-4-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного

соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч без обработки с помощью экстракции с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,22 мин; ESI-MS 440,0/442,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 438,0/440,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 28b: 3-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 1 ч, затем при к. т. в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,20 мин; ESI-MS 421,9/424,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,1/422,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 29a: 4-бром-3-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (1R,2R)-2-аминоциклопентанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 354,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 29b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 29a) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 394,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 30a: 4-бром-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению la) с применением (1-аминоциклопентил)метанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,04 мин; ESI-MS 366,1/368,1/370,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 30b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 30a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,02 мин; ESI-MS 408,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 31a: 4-бром-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3-аминотетрагидротиофен-1,1-диоксида с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 388,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 31b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 31a) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,90 мин; ESI-MS 428,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 32b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-2-гидрокси-5-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением избытка 2-гидрокси-5-метилбензол-1-сульфонилхлорида (1,7 экв.) и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при к. т. в течение 4 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены. (UPLC-MS) t_R 1,09 мин; ESI-MS 418,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 33a: N-(4-бром-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 4-бром-3-метиланилина при 0°C в течение 2,5 ч. Обработку не проводили, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очища-

ли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 342,0/344,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 33b: N-(4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамид.

Стадия 1. Флакон наполняли 6-бром-3-фторпиколинонитрилом (50 мг, 0,249 ммоль), бис(пинаколато)дибором (76 мг, 0,299 ммоль), KOAc (48,8 мг, 0,498 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (9,10 мг, 0,012 ммоль). Флакон герметично закрывали, добавляли диоксан (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и пропускали через подушку из целита. Подушку промывали несколько раз с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрила.

Стадия 2. Неочищенный материал разбавляли с помощью ACN (2 мл) и обрабатывали N-(4-бром-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамидом (промежуточным соединением 33a, 94 мг, 0,274 ммоль), 2 М водн. K_2CO_3 (0,249 мл, 0,498 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (9,10 мг, 0,012 ммоль). Флакон герметично закрывали и подвергали облучению в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и пропускали через подушку из целита. Фильтрат промывали насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальными фазами (от 0 до 20% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,09 мин; ESI-MS 386,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 384,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 34a: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,66 мин; API-MS масса/заряд: 384,0/386,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 34b: 1-((4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида (промежуточного соединения 34a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 425,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 35a: 4-бром-3-хлор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению la) с применением (1R,2S)-2-аминоциклопентанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,00 мин; ESI-MS 354,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 35b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 29a) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,98 мин; ESI-MS 394,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 36a: 4-бром-3-хлор-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-метилциклогексанамина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,33 мин. и 1,45 мин. (смесь диастереомеров); ESI-MS 368,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 36b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 36a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,28 мин; ESI-MS 408,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 37a: (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично (S)-(1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-

4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанолу (промежуточному соединению 18a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,52 мин; API-MS масса/заряд: 370,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 37b: (S)-6-(4-((4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично (S)-6-(2-хлор-4-((4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрилу (промежуточному соединению 18b) с применением (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 37a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,51 мин; API-MS 412,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38a: 5-хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.

Раствор HNO_3 (4,18 мл, 61 ммоль) и H_2SO_4 (4,13 мл, 75 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,05 г, 6,84 ммоль) в H_2SO_4 (6,84 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 115°C в течение 30 мин, а затем выливали в ледяную воду и регулировали pH до значения 8 с помощью водн. NH_4OH (33%). Светло-желтую суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали несколько раз ледяной водой с получением указанного в заголовке соединения, которое высушивали в условиях высокого вакуума. (UPLC-MS) t_R 0,60 мин; ESI-MS 199,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38b: 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.

К суспензии 5-хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточного соединения 38a) (1,48 г, 7,45 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd-C (0,16 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода, перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и объединенные растворы концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки. (UPLC-MS) t_R 0,48 мин; ESI-MS 169,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38c: 4-бром-3-хлор-N-фенилбензолсульфонамид.

К раствору 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (1,00 г, 3,45 ммоль) в безводном пиридине (6,9 мл) добавляли по каплям анилин (0,32 мл, 3,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,14 мин; ESI-MS 346,6 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 39a: 4-бром-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и циклогексанамина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,26 мин; ESI-MS 332,1/334,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 39b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 39a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,18 мин; ESI-MS 374,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 40a: 4-бром-3-хлор-N-(3-фторфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 3-фторанилина. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 17 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,17 мин; ESI-MS 362,0/364,0/366,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 40b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(3-фторфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 40a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,16 мин; ESI-MS 404,1/406,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 41b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 1 ч, затем при к. т. в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 406,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 404,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 42a: N-(4-бром-3-метилфенил)-3-хлорбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 4-бром-3-метиланилина при 0°C в течение 4 ч. Обработку с помощью экстракции не проводили, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 15% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,22 мин; ESI-MS 358,0/360,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 42b: 3-хлор-N-(4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 33b) с применением N-(4-бром-3-метилфенил)-3-хлорбензолсульфонамида (промежуточного соединения 42a) на второй стадии с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,14 мин; ESI-MS 402,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 43b: 3,4-дихлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3,4-дихлорбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 1,5 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,25 мин; ESI-MS 456,0/458,0/459,9 $[M+H]^+$; ESI-MS 454,0/456,0/458,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 44a: 4-бром-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 366,0/368,0/370,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 44b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 44a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 410,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 45a: 4-бром-3-хлор-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (1r,4r)-4-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 366,0/368,0/370,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 45b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 45a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,90 мин; ESI-MS 408,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 46a: N-(4-бром-3-хлорфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3,5-дифторанилина и бензолсульфонилхлорида при к. т. в течение 2 ч. Обработку с помощью экстракции не проводили, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,13 мин; ESI-MS 343,9/345,9 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 4 6b: N-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензолсульфонамид.

К раствору N-(4-бром-3-хлорфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 46a, 219 мг, 0,632 ммоль) в безводном диоксане (3 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (193 мг, 0,758 ммоль), PCy_3 (12,40 мг, 0,044 ммоль), KOAc (93 мг, 0,948 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (17,36 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь подвергали облучению в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой

и реакционную смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,19 мин; ESI-MS 392,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 47a: 4-бром-N- ((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и ((1s,3s)-3-аминоциклобутил)метанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 334,1/336,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 47b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 47a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 376,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 48a: 4-бром-3-хлор-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (1s,4s)-4-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,97 мин; ESI-MS 366,0/368,0/370,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 48b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 48a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 410,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 49a: 4-бром-3-фтор-N-фенилбензолсульфонамид.

К раствору анилина (0,033 мл, 0,366 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли по каплям 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонилхлорид (0,054 мл, 0,366 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 35 мин, затем разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли и водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 4 до 20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,09 мин; ESI-MS 328,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 49b: 3-фтор-N-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 46b) с применением 4-бром-3-фтор-N-фенилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49a) в безводном диоксане. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита, которую промывали с помощью DCM. Объединенные растворы концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,22 мин; ESI-MS 376,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 50a: 4-бром-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 402,3 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 50b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 50a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,90 мин;

ESI-MS 442,2 $[M-H]^-$

Промежуточное соединение 51a: 2-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)октагидроциклопента[c]пиррол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением октагидроциклопента[c]пиррола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,33 мин; ESI-MS 364,1/366,0/367,8 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 51b: 6-(2-хлор-4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 2-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)октагидроциклопента[c]пиррола (промежуточного соединения 51a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,27 мин; ESI-MS 406,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 52a: 4-бром-3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 3-хлор-2-фторанилина. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4,5 ч. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,22 мин; ESI-MS 395,9/397,9/399,9 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 52b: 3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 52a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,20 мин; ESI-MS 438,0/440,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 53b: 4-ацетил-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением избытка 4-ацетил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонилхлорида (1,5 экв.) и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при к. т. в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,02 мин; ESI-MS 487,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 485,3 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 54a: 4-бром-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1r,4r)-4-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,87 мин; ESI-MS 348,0/350,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 54b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 54a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 390,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 55a: (2R,4R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (2R,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,85 мин; ESI-MS 387,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 55b: (2R,4R)-1-((3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением (2R,4R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (промежуточного соединения 55a) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 427,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 56a: 4-бром-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 2,3-дихлоранилина. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5,5 ч. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,30 мин; ESI-MS 411,9/413,9/415,9/417,9 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 56b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 56a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,25 мин; ESI-MS 454,0/456,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 57a: (R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и (R)-пирролидин-3-ола. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 340,0/342,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 57b: (R)-6-(2-хлор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением (R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения 57a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 382,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 58a: 4-бром-3-хлор-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и (1R,4R)-4-амино-1-метилциклогексанола. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при к. т. в течение 6,5 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой дважды промывали с помощью 1 н. водн. NH_4Cl. Водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 40% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; 380,0/382,1/384,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 58b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 58a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,95 мин; ESI-MS 422,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 59b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-1-фенилметансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением фенилметансульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч. без обработки с помощью экстракции с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,12 мин; ESI-MS 402,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 61b: N-(5-(N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)сульфамоил)-2-метоксифенил)ацетамид.

К раствору 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (56 мг, 0,226 ммоль) в пиридине (3 мл), охлажденном до 0°C, добавляли 3-ацетамидо-4-метоксибензол-1-сульфонилхлорид (59,6 мг, 0,226 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 5 ч, добавляли 0,6 экв. 3-ацетамидо-4-метоксибензол-1-сульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl и добавляли EtOAc. Обе фазы разделяли и водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанно-

го в заголовке соединения в виде светло-желтой пены. (UPLC-MS) t_R 1,01 мин; ESI-MS 475,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 473,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 62b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,20 мин; ESI-MS 456,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 454,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 63a: 3-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3-азабицикло[3.1.0]гексана с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,17 мин; ESI-MS 338,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 63b: 6-(4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илсульфонил)-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 3-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (промежуточного соединения 63a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,19 мин; ESI-MS 378,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 64a: 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1S,3S)-3-аминоциклобутанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,82 мин; ESI-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 64b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 64a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,83 мин; ESI-MS 362,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 65a: 4-бром-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 3-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 348,1/350,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 65b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 65a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,90 мин; ESI-MS 390,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 66a: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 3-(трифторметил)азетидин-3-ола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,07 мин; ESI-MS 372,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 66b: 3-фтор-6-(4-((3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ола (промежуточного соединения 66a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,78 мин; ESI-MS 428,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 67b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-метокси-бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-метокси-бензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,12 мин; ESI-MS 418,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 68a: 4-бром-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1R,4R)-4-амино-1-(трифторметил)циклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,06 мин; ESI-MS 414,1/416,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 68b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 68a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,03 мин; ESI-MS 458,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 69a: 4-бром-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1S,4S)-4-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 348,0/350,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 69b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 69a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 390,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 70a: (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (S)-пирролидин-2-илметанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,98 мин; ESI-MS 336,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 70b: (S)-3-фтор-6-(4-((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 70a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,98 мин; ESI-MS 376,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 71a: (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично (S)-l-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-олу (промежуточному соединению 57a) с применением (S)-пирролидин-3-ола и перед очисткой проводили водную обработку, при которой реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали 1 н. водн. раствором NH_4Cl, 0,1 М водн. раствором LiBr и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 340,0/342,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 71b: (S)-6-(2-хлор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения

71a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,95 мин; ESI-MS 382,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 72a: 4-бром-3-хлор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 2-аминоэтанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,84 мин; ESI-MS 311,9/313,9/315,9 $[M-H]^-$

Промежуточное соединение 72b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 72a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 356,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 73a: N-бензил-4-бром-3-хлорбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и бензиламина. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,16 мин; ESI-MS 357,9/359,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 73b: N-бензил-3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением N-бензил-4-бром-3-хлорбензолсульфонамида (промежуточного соединения 73a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 402,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 74a: 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-дифторазетидин.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3,3-дифторазетидина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,12 мин; ESI-MS-ионизацию ионов-предшественников не наблюдали.

Промежуточное соединение 74b: 6-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-дифторазетидина (промежуточного соединения 74a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,10 мин; ESI-MS 384,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 75a: 4-бром-N-(трет-бутил)-3-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и трет-бутиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,12 мин; ESI-MS 308,0/309,9 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 7 5b: 6-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-(трет-бутил)-3-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 75a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,11 мин; ESI-MS 350,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 76b: N1-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-N4-метилбензол-1,4-дисульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 4-(N-метилсульфамоил)бензол-1-сульфонилхлорида и 6-4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч. с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,03 мин; ESI-MS 481,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 479,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 77a: 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида, который использовали вместо 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида, и (1R,3R)-3-аминоциклобутанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,84 мин; ESI-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 77b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 77a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,79 мин; ESI-MS 362,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 78b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 4-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 1,5 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,23 мин; ESI-MS 456,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 454,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 79b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-диметоксибензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением большого избытка 3,4-диметоксибензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при к. т. в течение 2 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,08 мин; ESI-MS 448,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 446,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 80a: 4-бром-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и (1R,4R)-4-амино-1-метилциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; 362,1/364,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 80b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 80a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 404,2 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 81a: 4-бром-3-хлор-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 2,3-дифторанилина. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5,5 ч. Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,19 мин; ESI-MS 380,0/382,0/383,5/384,8 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 81b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 82a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,16 мин; ESI-MS 424,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 82b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением нафталин-2-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,21 мин; ESI-MS 438,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 436,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 83a: 2-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 2-(пирролидин-3-ил)этанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; 348,2/350,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 83b: 3-фтор-6-(4-((3-(2-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с

применением 2-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этанола (промежуточного соединения 83a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 390,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 84b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением 3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при 0°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,15 мин; ESI-MS 402,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 85a: 4-бром-3-хлор-N-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением ((1S,3S)-3-аминоциклобутил)метанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 356,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8 5b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 85a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 396,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 86b: 4-ацетил-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 3b) с применением избытка 4-ацетил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонилхлорида и 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 3a) при температуре в диапазоне от 0°C до к. т. в течение 8 ч с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,04 мин; ESI-MS 487,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 485,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 87a: 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3-феноксиазетидин.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3-феноксиазетидина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,27 мин; ESI-MS-ионизации ионов-предшественников не наблюдали.

Промежуточное соединение 87b: 6-(2-хлор-4-((3-феноксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3-феноксиазетидина (промежуточного соединения 87a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,23 мин; ESI-MS 444,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 88b: N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид.

К раствору 6-(4-амино-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (60 мг, 0,242 ммоль) в DCM (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4-(трифторметокси)бензол-1-сульфонилхлорид (0,042 мл, 0,254 ммоль) и DIPEA (0,085 мл, 0,485 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при данной температуре в течение 24 ч. Смесь гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и добавляли EtOAc. Обе фазы разделяли и водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,22 мин; ESI-MS 472,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 470,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 89a: 2-(4-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пиперазин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 1,1,1-трифтор-2-(пиперазин-2-ил)пропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 453,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 89b: 6-(2-хлор-4-((3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-

(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 2-(4-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пиперазин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (промежуточного соединения 89a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 493,4 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 90a: 4-бром-3-хлор-N-(3-хлорфенил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамиду (промежуточному соединению 2a) с применением 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 3-хлоранилина 1. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4,5 ч. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,23 мин; ESI-MS 377,9/379,9/381,9 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 90b: 3-хлор-N-(3-хлорфенил)-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(3-хлорфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 90a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,22 мин; ESI-MS 422,1/242,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 91a: 4-бром-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида и 2-аминоциклогексанола с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 1,04 мин; ESI-MS 346,1/348,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 91b: 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 91a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 1,01 мин; ESI-MS 390,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 92a: 4-бром-3-хлор-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3-аминотиетан-1,1-диоксида с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 373,9 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 92b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 4-бром-3-хлор-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 92a) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 414,0 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 93a: 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3-(метилсульфонил)азетидин.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением 3-(метилсульфонил)азетидина с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. (UPLC-MS) t_R 0,93 мин; ESI-ионизацию ионов-предшественников не наблюдали.

Промежуточное соединение 93b: 6-(2-хлор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с применением 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3-(метилсульфонил)азетидина (промежуточного соединения 93a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,95 мин; ESI-MS 432,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 94a: 4-бром-3-хлор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1a) с применением (1S,2S)-2-аминоциклопентанола с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. (UPLC-MS) t_R 0,93 мин; ESI-MS 354,0 $[M-H]^-$.

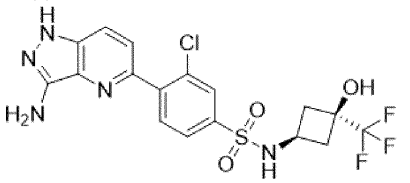
Промежуточное соединение 94b: 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (промежуточному соединению 1b) с

применением 4-бром-3-хлор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 94a) с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 394,1 $[M-H]^+$.

Примеры

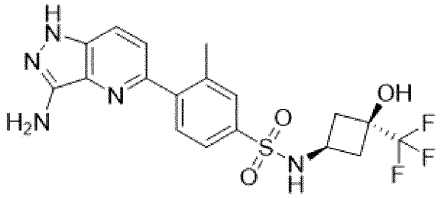
Пример 1: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид.



Во флаконе раствор 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 1b, 148 мг, 0,29 ммоль) в EtOH (2 мл) обрабатывали водн. раствором гидразина гидрата (78%, 274 мкл, 4,39 ммоль). Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,44 (q, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,79 мин; ESI-MS 462,1 $[M+H]^+$.

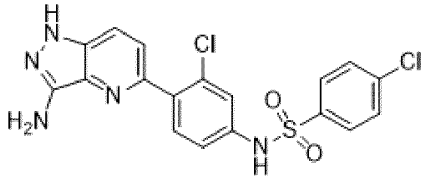
Пример 2: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 2b). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении без экстрактивной обработки. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 15% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 10,03 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 1,26 мин; API-MS 442,2 $[M+H]^+$.

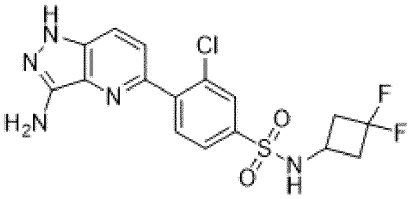
Пример 3: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамид.



В устойчивый к MW флакон, содержащий раствор 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 3b, 94 мг, 0,211 ммоль) в EtOH (3 мл), добавляли 55%-й раствор гидразина гидрата в воде (0,187 мл, 2,115 ммоль). Флакон герметично закрывали и смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении без какой-либо обработки с помощью экстракции. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1 H), 5,36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 434,1/436,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 432,1/434,1 $[M-H]^-$.

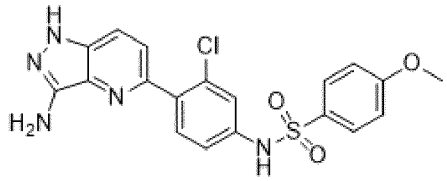
Пример 4: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бенолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 4b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,61-3,72 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,54-2,38 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,82 мин; ESI-MS 414,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 412,2 $[M-H]^-$.

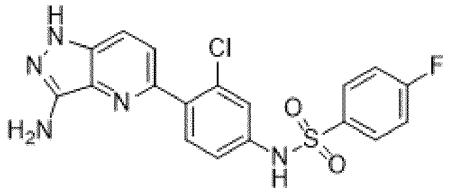
Пример 5: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-метоксибензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-метоксибензолсульфонамида (промежуточного соединения 5b) при 80°C в течение 4,5 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2) (от 10% до 30% ACN в воде). После второй очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,83 мин; ESI-MS 430,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 428,2 $[M-H]^-$.

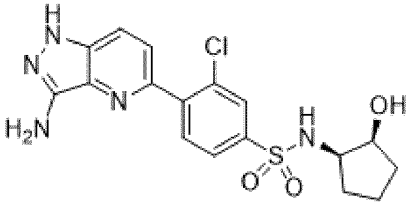
Пример 6: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-фторбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 6b) при 80°C в течение 6 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,73 (br s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,85 мин ESI-MS 418,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416,1 $[M-H]^-$.

Пример 7: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

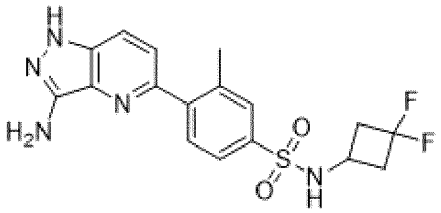


Во флаконе раствор 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 7b, 55 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) обрабатывали безводным гидразином (1 М раствор в THF, 0,70 мл, 0,70 ммоль). Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 4%

MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 5,45 (br s, 2H), 4,71 (d, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,70 мин; ESI-MS 408,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 414,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 406,1 $[M-H]^-$.

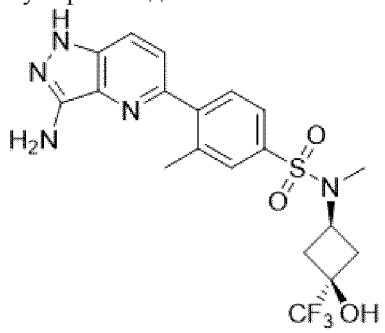
Пример 8: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 8b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,76 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (br d, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,61 (quin, 1H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,78 мин; ESI-MS 394,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 392,2 $[M-H]^-$.

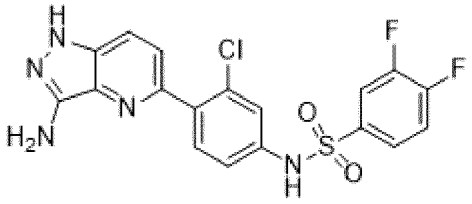
Пример 9: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.



Во флаконе раствор 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9b, 1,50 г, 2,37 ммоль) в EtOH (20 мл) обрабатывали водн. Раствором гидразина гидрата (78%, 2,21 мл, 35,5 ммоль). Флакон герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 60 мин. Реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Водн. слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% MeOH в DCM) и посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2) (от 5 до 50% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Стереоизомерную конфигурацию указанного в заголовке соединения определяли посредством рентгеноструктурной кристаллографии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,79 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (d, 3H), 7,47 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,45 (br s, 2H), 3,75 (quin, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,81 мин; ESI-MS 456,2 $[M+H]^+$ ESI-MS 454,2 $[M-H]^-$.

Пример 10: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дифторбензолсульфонамид.

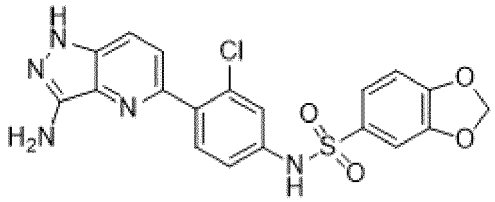


Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-дифторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 10b) при 80°C в течение 1, 5 ч. Остаток дважды очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,93 (m, 1 H), 7,75 (d, 1H), 7,70-7,73

(m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,38 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 436,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 434,1 $[M-H]^-$.

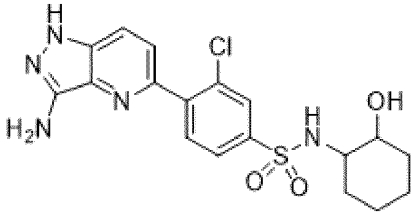
Пример 11: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонамида (промежуточного соединения 11b) при 80°C в течение 2 ч. Остаток дважды очищали посредством колоночной хроматографии с нормальными фазами (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,83 мин; ESI-MS 444,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 442,1 $[M-H]^-$.

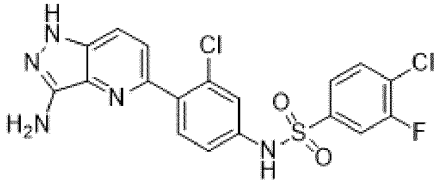
Пример 12: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 12b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,45 (br s, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 1,66-1,32 (m, 5H), 1,26-1,09 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,76 мин; ESI-MS 422,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,2 $[M-H]^-$.

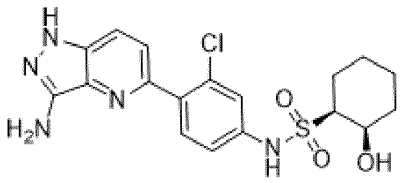
Пример 13: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлор-3-фторбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением 4-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 13b) при 80°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ 3, от 5 до 50% ACN (+ 7,3 мМ NH_4OH) в воде (+ 7,3 мМ NH_4OH)). После второй очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 2% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,95 мин; ESI-MS 452,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 450,0 $[M-H]^-$.

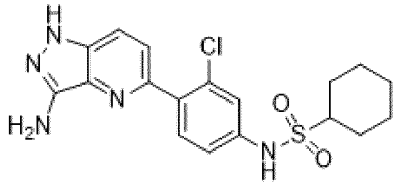
Пример 14: (1S,2R)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали посредством хирального разделения N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида (пример 17) с применением системы для HPLC SEPIATEC ASAP (колонка Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: н-гептан:EtOH:MeOH 70:15:15 (об.:об.:об.) + 0,1% DEA; скорость потока 10 мл/мин; обнаружение при 27 0 нм) с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,05 (d, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,47 (d, 1H), 1,33-1,12 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,78 мин; ESI-MS 422,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,1 $[M-H]^-$.

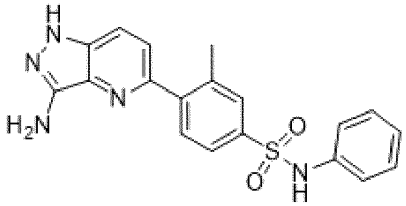
Пример 15: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)циклогексансульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)циклогексансульфонамида (промежуточного соединения 15b) при 80°C в течение 7 ч. Неочищенный материал сначала очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM). Проводили вторую очистку посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+0,1% TFA)). После третьей очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 4% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,74 (s, 1H) 10,12 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,11 (tt, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,60 (dq, 1H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 406,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 404,2 $[M-H]^-$.

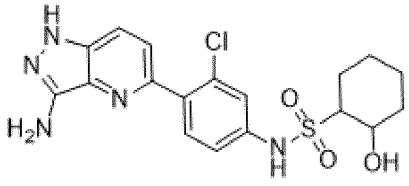
Пример 16: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метил-N-фенилбензолсульфонамид.



Во флаконе раствор 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метил-N-фенилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 16b, 30 мг, 0,039 ммоль) в водн. растворе гидразина гидрата (64%, 0,10 мл, 3,15 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 80 мин. Реакционную смесь разделяли между насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический слой трижды промывали водой и один раз солевым раствором, затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 2 до 100% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 5,40 (br s, 2H), 2,35 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,85 мин; ESI-MS 380,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 378,2 $[M-H]^-$.

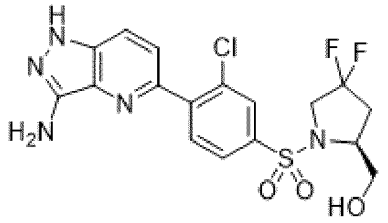
Пример 17: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида (промежуточного соединения 17b) при 80°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Сперва остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% MeOH в DCM). Вторая очистка предусматривала колоночную хроматографию с обращенными фазами (способ 2) (от 2 до 100% ACN в воде). После третьей очистки посредством колоночной хроматографии с нормальными фазами (от 0 до 4% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение в виде бежевой пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 9,64 (br s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,07 (br s, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,79 мин; ESI-MS 422,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,1 $[M-H]^-$.

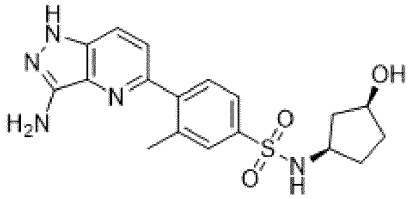
Пример 18: (S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением (S)-6-(2-хлор-4-((4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 18b). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении без экстрактивной обработки. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 25% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 10,11 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,99 (dtd, 1H), 3,89 (dddd, 1H), 3,77 (dq, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,20 (t, 1H), 2,52-2,31 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 1,23 мин; API-MS 444,2 $[M+H]^+$.

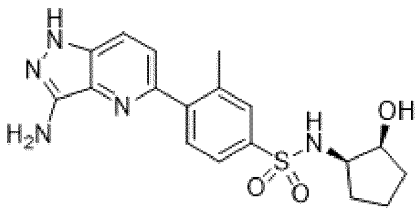
Пример 19: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 19b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,66-1,39 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,67 мин; ESI-MS 388,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 368,3 $[M-H]^-$.

Пример 20: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

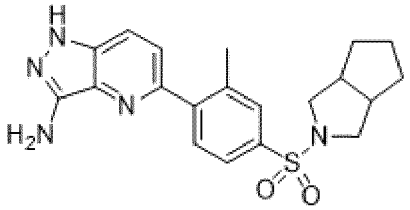


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензола сульфонамида (проме-

жуточного соединения 20b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,74 (br s, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,41 (br s, 2H), 4,63 (d, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,51-1,28 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,70 мин; ESI-MS 388,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 386,1 $[M-H]^-$.

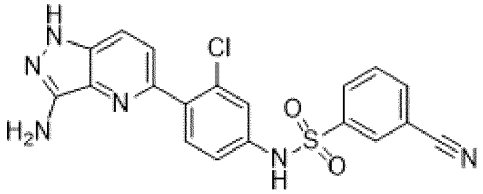
Пример 21: 5-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 3-фтор-6-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрила (промежуточного соединения 21b). Продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и пропускали через картридж PL-HCO3 MP (Stratospheres, предварительно обработанный с помощью MeOH) с последующей промывкой с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,77 (br s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 5,42 (br s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,85 (dd, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,58-1,37 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 398,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 396,2 $[M-H]^-$.

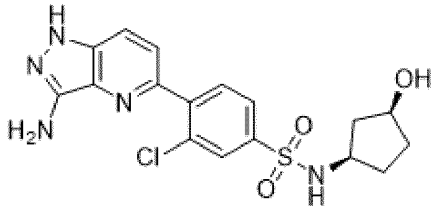
Пример 22: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-цианобензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-цианобензолсульфонамида (промежуточного соединения 22b) при 80°C в течение 2,5 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 10 до 35% ACN в воде). После второй очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) получали указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,82 мин; ESI-MS 425,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 423,1 $[M-H]^-$.

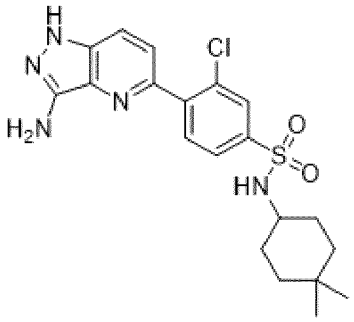
Пример 23: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 23b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,03-7,78 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,47 (q, 1H), 3,18 (d, 1H), 1,97 (dt, 1H), 1,79-1,39 (m, 4H), 1,38-1,19 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,67 мин; ESI-MS 408,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 406,2 $[M-H]^-$.

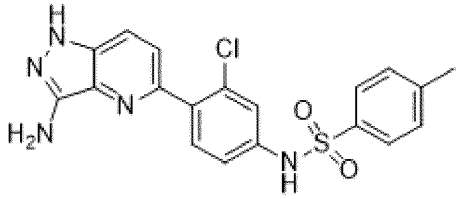
Пример 24: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1), за исключением того, что вместо 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 1b) применяли 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 24b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,82 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,88-7,78 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,42-1,19 (m, 5H), 1,17-1,03 (m, 2H), 0,82 (d, 6H). (UPLC-MS) t_R 1,04 мин; ESI-MS 434,2 $[M+H]^+$.

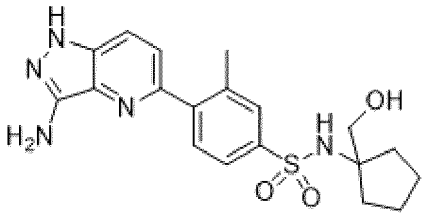
Пример 25: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 25b) при 80°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 4% MeOH в DCM). После второй очистки посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 414,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 412,1 $[M-H]^-$.

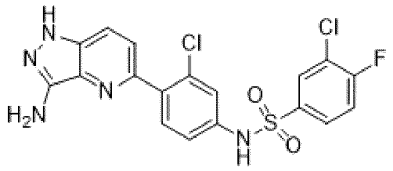
Пример 26: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 26b). Продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и пропускали через картридж PL-HCO3 MP (Stratospheres, предварительно обработанный с помощью MeOH) с последующей промывкой с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,74 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 4,72 (t, 1H), 3,37 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,70 мин; ESI-MS 402,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,2 $[M-H]^-$.

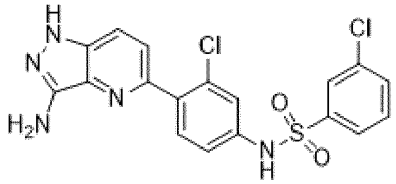
Пример 27: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-хлор-4-фторбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением 3-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 27b) при 80°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 10 до 45% ACN в воде). Продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,38 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,93 мин; ESI-MS 452,1/454,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 450,1/452,1 $[M-H]^-$.

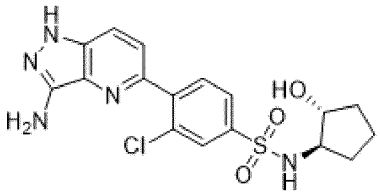
Пример 28: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-хлорбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением 3-хлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 28b) при 80°C в течение 3,5 ч. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 5 до 45% ACN в воде). Продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 434,1/436,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 432,1/434,1 $[M-H]^-$.

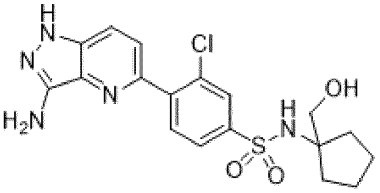
Пример 29: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 29b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,84 (br s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 5,46 (br s, 2H), 4,74 (d, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,24 (br s, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,43-1,25 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,67 мин; ESI-MS 408,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 406,1 $[M-H]^-$.

Пример 30: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамид.

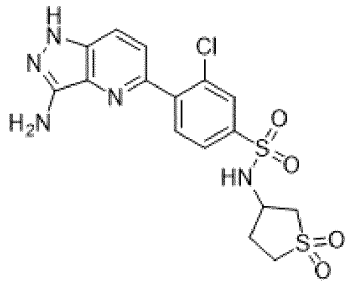


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 30b). Продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5

до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, добавляли $NaHCO_3$ в виде твердого вещества, выпаривали ацетонитрил при пониженном давлении и полученный в результате водный слой трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,46 (br s, 2H), 4,78 (t, 1H), 3,36 (d, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,74 мин; ESI-MS 422,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,2 $[M-H]^-$.

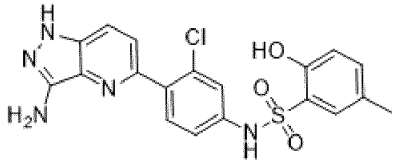
Пример 31: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 31b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (br s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 5,45 (br s, 2H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,65 мин; ESI-MS 442,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 440,1 $[M-H]^-$.

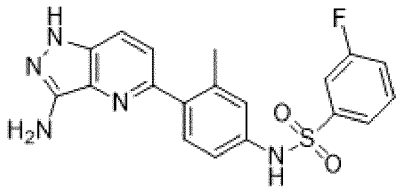
Пример 32: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидрокси-5-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамиду (пример 17) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-2-гидрокси-5-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 32b) при 80°C в течение 1 ч. Продукт дважды очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, 2-100% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,69 (br s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,19 Гц, 1H), 5,35 (br s, 1H), 2,23 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,79 мин; ESI-MS 430,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 428,3 $[M-H]^-$.

Пример 33: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамид.

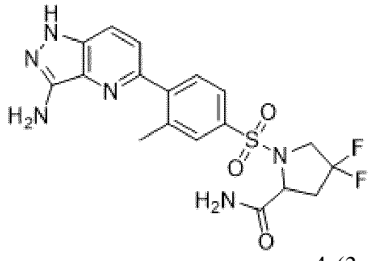


Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 33b) при 80°C в течение 20 ч. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 10 до 30% ACN в воде). Продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,63 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,32 (br s, 2H), 2,24 (s, 3H). (UPLC-

MS) t_R 0,82 мин; ESI-MS 398,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 396,1 $[M-H]^-$.

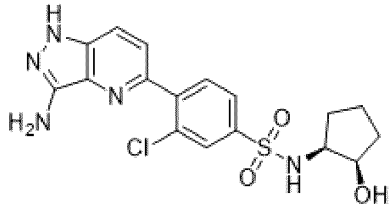
Пример 34: 1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 1-((4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида (промежуточного соединения 34b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,78 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,32 (dd, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,65 мин; ESI-MS 437,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 435,2 $[M-H]^-$.

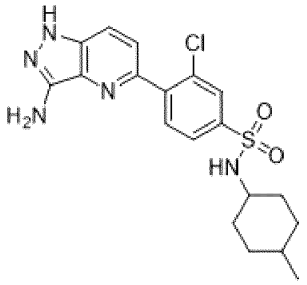
Пример 35: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензол сульфонамида (промежуточного соединения 35b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,72 мин; ESI-MS 408,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 406,2 $[M-H]^-$.

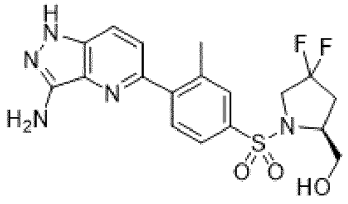
Пример 36: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 36b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,82 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,89-7,75 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,26-2,89 (m, 1H), 1,68-0,87 (m, 9H), 0,86-0,76 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,99 мин; ESI-MS 420,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 418,2 $[M-H]^-$.

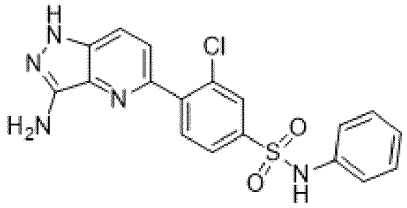
Пример 37: (S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением (S)-6-(4-((4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 37b). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении без экстрактивной обработки. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с нормальными фазами (от 0 до 25% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 10,07 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,95 (ddt, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,21 (t, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 1,19 мин; API-MS 424,2 $[M+H]^+$.

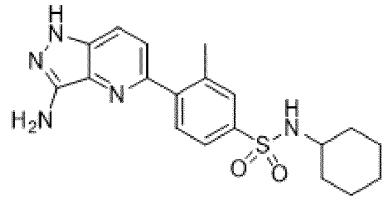
Пример 38: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-фенилбензолсульфонамид.



Во флаконе раствор 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина (промежуточного соединения 38b, 100 мг, 0,48 ммоль) в безводном диоксане (2,5 мл) обрабатывали гексаметилдиоловом (171 мг, 0,52 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (27,4 мг, 0,024 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Добавляли 4-бром-3-хлор-N-фенилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 38c) и реакционную смесь подвергали облучению в микроволновом реакторе при 140°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Водн. слой трижды экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,82 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82-7,75 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,44 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,84 мин; ESI-MS 400,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 398,2 $[M-H]^-$.

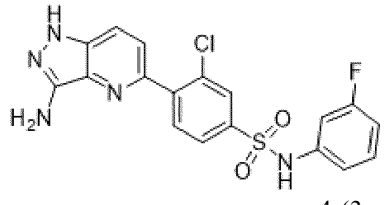
Пример 39: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 39b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,41 (br s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,27-0,99 (m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0,90 мин; ESI-MS 386,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 384,2 $[M-H]^-$.

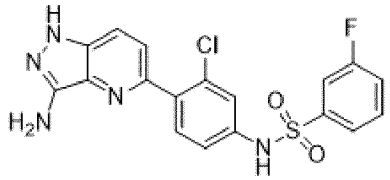
Пример 40: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метил-N-фенилбензолсульфонамиду (пример 16) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-фторфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 40b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (br s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,86-7,77 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,02-6,88 (m, 3H), 5,46 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,91 мин; ESI-MS 418,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416,1 $[M-H]^-$.

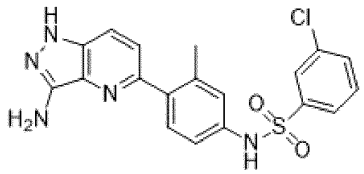
Пример 41: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-фторбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 41b) при 80°C в течение 3,5 ч. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 5 до 45% ACN в воде). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением продукта в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,64 (br d, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,36 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,85 мин; ESI-MS 418,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416,1 $[M-H]^-$.

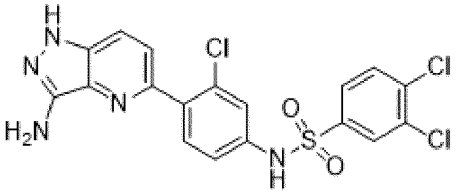
Пример 42: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)-3-хлорбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением 3-хлор-N-(4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 42b) при 80°C в течение 2,5 ч, затем при к. т. в течение ночи. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 10 до 35% ACN в воде). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,63 (s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78-7,69 (m, 3H), 7,65-7,59 (dt, 1H), 7,29 (dt, 2H), 7,02 (m, 2H), 5,32 (br s, 2H), 2,24 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 414,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 412,1 $[M-H]^-$.

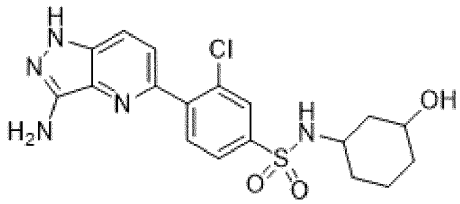
Пример 43: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дихлорбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением 3,4-дихлор-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 43b) при 80°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ 3, от 20 до 70% ACN (+ 7,3 мМ NH_4OH) в воде (+ 7,3 мМ NH_4OH)). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,86 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79-7,76 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 1,00 мин; ESI-MS 468,1/470,1/472,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 466,0/468,0/470,0 $[M-H]^-$.

Пример 44: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.

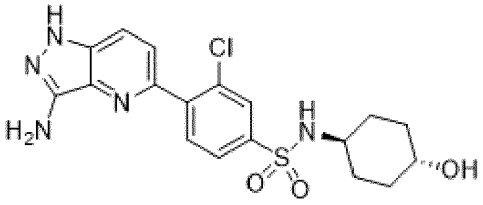


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-

ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 44b). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли и пропускали через картридж PL-HCO3 MP (Stratospheres, предварительно обработанный с помощью MeOH). После отмывки с помощью MeOH фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Данный продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, представляющего собой диастереоизомерную смесь.

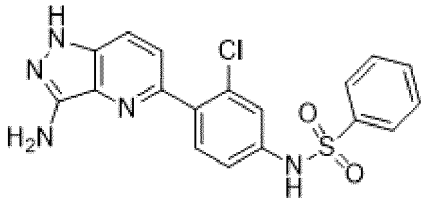
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 3H), 7,98-7,78 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,46 (br s, 2H), 4,65-4,41 (m, 1H), 3,87-3,36 (m, 1H), 3,31-2,98 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 1H), 1,63-1,30 (m, 4H), 1,27-0,82 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,68 мин; ESI-MS 422,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,2 $[M-H]^-$.

Пример 45: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамиду (пример 44) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 45b). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,84 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,89-7,79 (m, 4H) 7,57 (d, 1H) 5,45 (s, 2H) 4,50 (d, 1H) 3,05-2,94 (m, 1H) 1,77-1,69 (m, 2H) 1,68-1,60 (m, 2H) 1,28-1,04 (m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0,65 мин; ESI-MS 422,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,2 $[M-H]^-$.

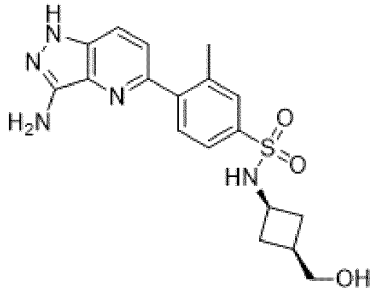
Пример 46: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензолсульфонамид.



В устойчивом к MW флаконе раствор 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина (промежуточного соединения 38b) (30 мг, 0,142 ммоль) в ACN (0,75 мл) обрабатывали N-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензолсульфонамидом (промежуточным соединением 46b, 119 мг, 0,184 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9,99 мг, 0,014 ммоль) и 2 М водн. раствором Na_2CO_3 (214 мкл, 0,427 ммоль) в атмосфере аргона и подвергали облучению в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 ч. После удаления летучих веществ при пониженном давлении неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 2 до 100% ACN в воде). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 6% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (br s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,36 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,81 мин; ESI-MS 400,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 398,1 $[M-H]^-$.

Пример 47: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

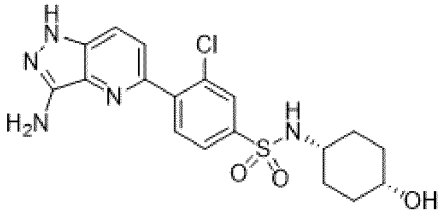


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с при-

менением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 36b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,42 (t, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,23 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,59 мин; ESI-MS 388,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 386,3 $[M-H]^-$.

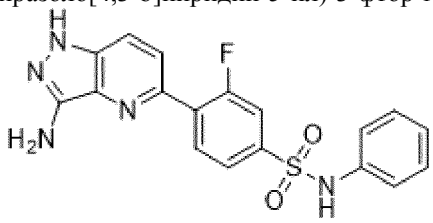
Пример 48: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамиду (пример 44) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 48b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,45-1,32 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,69 мин; ESI-MS 422,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,2 $[M-H]^-$.

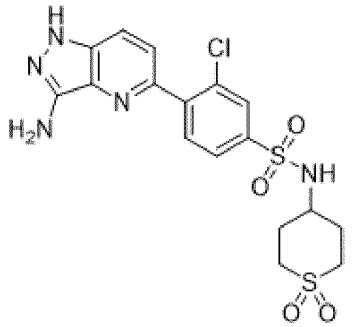
Пример 49: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-фтор-N-фенилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензолсульфонамиду (пример 46) с применением 3-фтор-N-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 49b). После удаления летучих веществ при пониженном давлении неочищенный продукт дважды очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (сперва от 0 до 20% MeOH в DCM, затем от 0 до 100% EtOAc в циклогексане). Полученный таким образом продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 2 до 100% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,84 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 5,48 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,81 мин; ESI-MS 384,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 382,1 $[M-H]^-$.

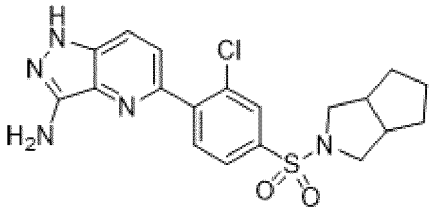
Пример 50: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 50b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80-7,92 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,55 (br s, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,05 (br d, 2H), 2,03-1,82 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,64 мин; ESI-MS 456,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 454,2 $[M-H]^-$.

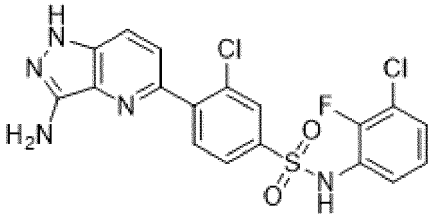
Пример 51: 5-(2-хлор-4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамиду (пример 30) с применением 6-(2-хлор-4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 51b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,86 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 5,45 (br s, 2H), 3,18 (br dd, 2H), 2,89 (dd, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 1,00 мин; ESI-MS 418,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 416,1 $[M-H]^-$.

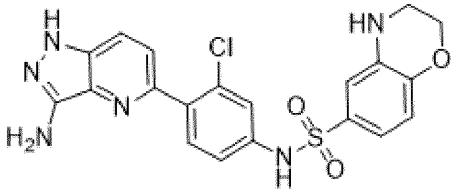
Пример 52: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s, 3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 52b). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое подвергали очистке посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 5 до 50% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (br s, 1H), 10,70 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,47 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,92 мин; ESI-MS 452,2/454,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 450,2/452,2 $[M-H]^-$.

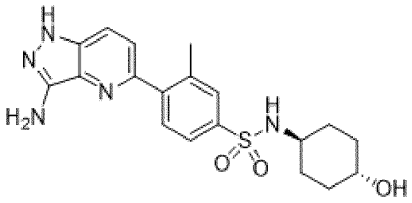
Пример 53: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамид.



Раствор 4-ацетил-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b] [1,4]оксазин-6-сульфонамида (промежуточного соединения 53b) (82 мг, 0,168 ммоль) в 78%-о растворе гидразина гидрата в воде (600 мкл, 9,63 ммоль) нагревали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и трижды промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 2 до 100% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,69 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,20-4,09 (m, 2H), 3,27 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,78 мин; ESI-MS 457,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 455,1 $[M-H]^-$.

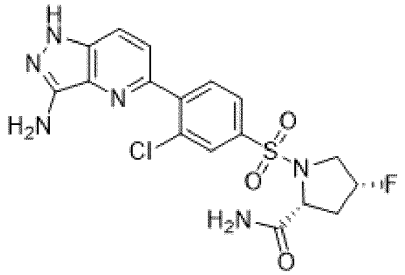
Пример 54: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 54b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,42 (br s, 2H), 4,48 (br s, 1H), 3,37-3,24 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,25-1,02 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,60 мин; ESI-MS 402,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,3 $[M-H]^-$.

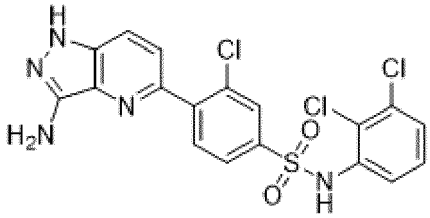
Пример 55: (2R,4R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением (2R,4R)-1-((3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (промежуточного соединения 55b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,30 (br d, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,32-5,12 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,63-3,46 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,11-1,89 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,62 мин; ESI-MS 439,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 437,1 $[M-H]^-$.

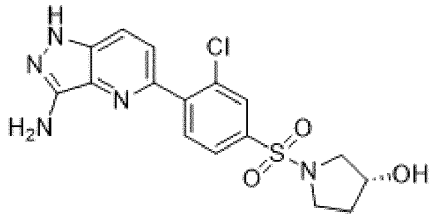
Пример 56: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 56b). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который подвергали очистке посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 5 до 50% ACN в воде). Фракции, содержащие чистое указанное в заголовке соединение, объединяли и трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (br s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 5,47 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,99 мин; ESI-MS 468,0/470,0/472,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 466,0/468,0/470,0 $[M-H]^-$.

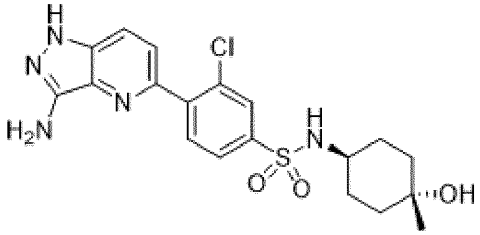
Пример 57: (R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением (R)-6-(2-хлор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 57b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,84 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 3H), 3,11 (br d, 1H). 1,88-1,77 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,66 мин; ESI-MS 394,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 392,1 $[M-H]^-$.

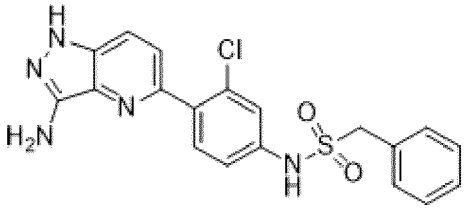
Пример 58: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамиду (пример 30) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 58b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 5,45 (br s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 4H), 1,07 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,68 мин; ESI-MS 436,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 434,2 $[M-H]^-$.

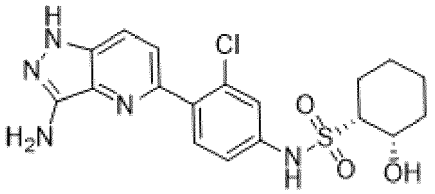
Пример 59: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-1-фенилметансульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-1-фенилметансульфонамида (промежуточного соединения 59b) при 80°C в течение 2,5 ч. Сперва очищали остаток за счет очистки посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 10 до 30% ACN в воде). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а полученный таким образом продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,74 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,58 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,83 мин; ESI-MS 414,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 412,1 $[M-H]^-$.

Пример 60: (1R,2S)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамид.

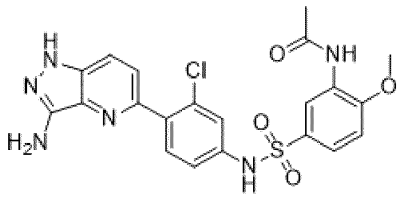


Указанное в заголовке соединение получали посредством хирального разделения N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида (пример 17) с при-

менением тех же условий, что описаны для (1S,2R)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида (пример 14), с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,05 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,54-1,38 (m, 1H), 1,25 (dd, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,76 мин; ESI-MS 422,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 420,1 $[M-H]^-$.

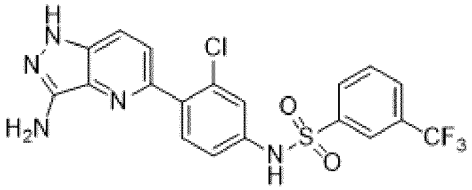
Пример 61: N-(5-(N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфамоил)-2-метоксифенил)ацетамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(5-(N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)сульфамоил)-2-метоксифенил)ацетамида (промежуточного соединения 61b) при 80°C в течение 3,5 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 2 до 100% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,72 мин; ESI-MS 487,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 485,3 $[M-H]^-$.

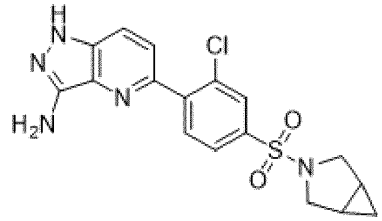
Пример 62: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 62B) при 80°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 3H), 7,87 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,95 мин; ESI-MS 468,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 466,1 $[M-H]^-$.

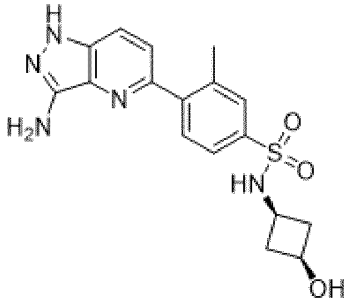
Пример 63: 5-(4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илсульфонил)-2-хлорфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 6-(4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илсульфонил)-2-хлорфенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения б3b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 5,45 (br s, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H), 0,64-0,56 (m, 1H), 0,11-0,06 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,87 мин; ESI-MS 390,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 388,1 $[M-H]^-$.

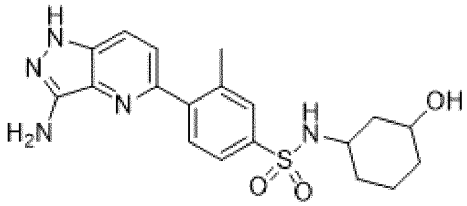
Пример 64: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 64b).

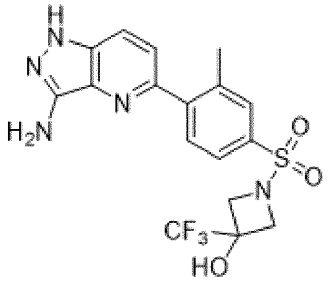
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,42 (br s, 2H), 5,01 (d, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,60 мин; ESI-MS 374,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 372,1 $[M-H]^-$.

Пример 65: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 5-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амину (пример 21) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 65b) с получением смеси диастереомеров, которую не характеризовали посредством ^{1}H ЯМР. (UPLC-MS) t_R 0,64 мин; ESI-MS 402,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,2 $[M-H]^-$.

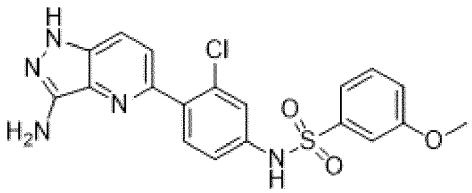
Пример 66: 1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-фтор-6-(4-((3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрила (промежуточного соединения 66b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,75 (d, 2H), 2,51-2,45 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,78 мин; ESI-MS 428,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 426,1 $[M-H]^-$.

Пример 67: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-метоксибензолсульфонамид.

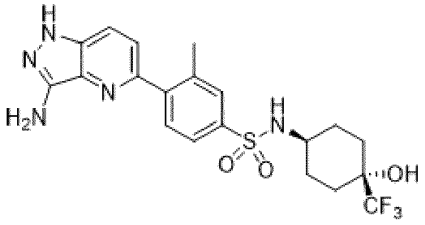


Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-метоксибензолсульфонамида (промежуточного соединения 67b) при 80°C в те-

чение 2,5 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 10 до 30% ACN в воде). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,68 (br s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,85 мин; ESI-MS 430,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 428,1 $[M-H]^-$.

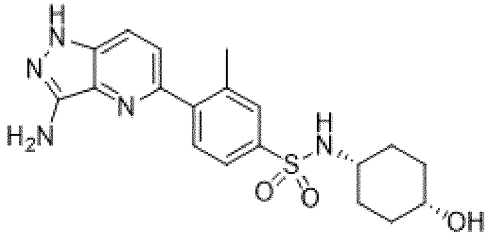
Пример 68: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 68b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71-7,78 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,41 (br s, 2H), 3,25 (br s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,76-1,64 (br t, J=13,14 Гц, 2H), 1,57-1,42 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,75 мин; ESI-MS 470,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 468,2 $[M-H]^-$.

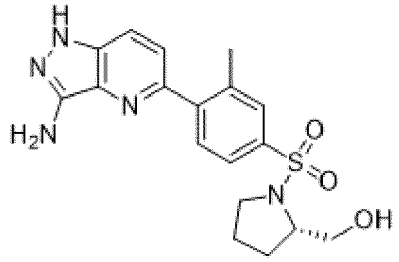
Пример 69: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 5-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амину (пример 21) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 69b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,44 (br s, 2H), 4,34 (br s, 1H), 3,58 (br s, 1H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,64-1,46 (m, 4H), 1,44-1,29 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,64 мин; ESI-MS 402,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,2 $[M-H]^-$.

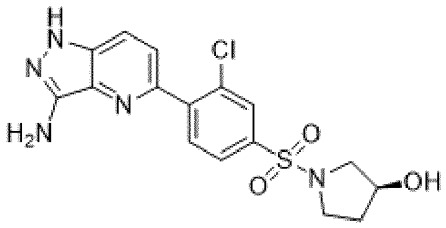
Пример 70: (S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s, 3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением (S)-3-фтор-6-(4-((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрила (промежуточного соединения 70b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,76 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,56-1,39 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,65 мин; ESI-MS 388,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 386,2 $[M-H]^-$.

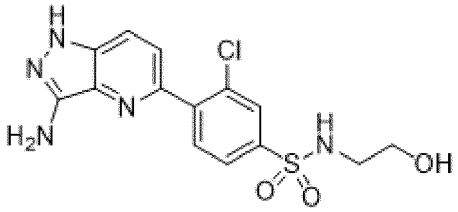
Пример 71: (S)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением (S)-6-(2-хлор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 71b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,84 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,21 (br d, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,64 мин; ESI-MS 394,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 392,3 $[M-H]^-$.

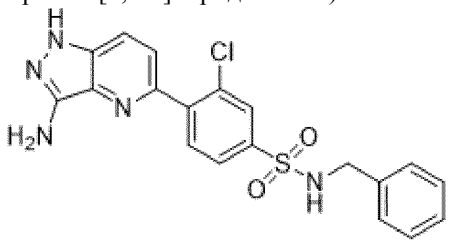
Пример 72: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 72b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,74 (t, 1H), 3,41 (q, 2H), 2,87 (q, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,61 мин; ESI-MS 368,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 366,0 $[M-H]^-$.

Пример 73: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-бензил-3-хлорбензолсульфонамид.

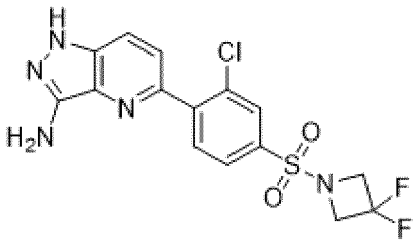


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением N-бензил-3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 73b).

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении без экстрактивной обработки. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC с обращенными фазами (способ 3, от 5 до 50% ACN (+7,3 мМ NH_4OH) в воде (+7,3 мМ NH_4OH)). Фракции объединяли, ACN удаляли при пониженном давлении и водн. слой трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Данный материал дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 2% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,84 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,89-7,76 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,20 (m, 5H), 5,44 (s, 2H), 4,08 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,89 мин; ESI-MS 414,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 412,1 $[M-H]^-$.

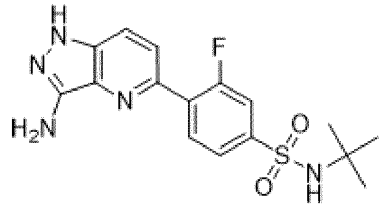
Пример 74: 5-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 6-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 74b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,87 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 (t, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,85 мин; ESI-MS 400,0 $[M+H]^+$; ESI-MS 398,0 $[M-H]^-$.

Пример 75: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-трет-бутил-3-фторбензолсульфонамид.

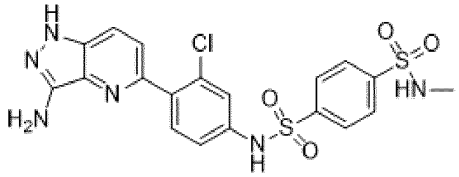


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением N-(трет-бутил)-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторбензолсульфонамида (промежуточного соединения 75b).

Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+0,1% TFA)). Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, добавляли $NaHCO_3$ в виде твердого вещества, выпаривали ACN при пониженном давлении и полученный в результате водный слой трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 1,15 (s, 9H). (UPLC-MS) t_R 0,82 мин; ESI-MS 364,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 362,1 $[M-H]^-$.

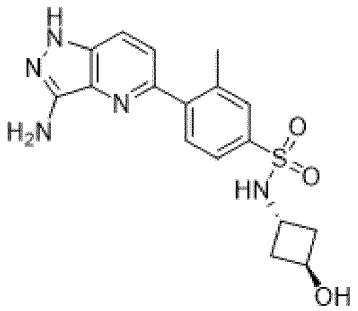
Пример 76: N1-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-N4-метилбензол-1,4-дисульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N1-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-N4-метилбензол-1,4-дисульфонамида (промежуточного соединения 76b) при 80°C в течение 6 ч. Остаток дважды очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,37 (d, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,80 мин; ESI-MS 493,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 491,1 $[M-H]^-$.

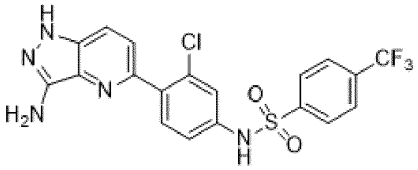
Пример 77: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 77b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,41 (br s, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,15 (br d, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,55 мин; ESI-MS 374,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 372,1 $[M-H]^-$.

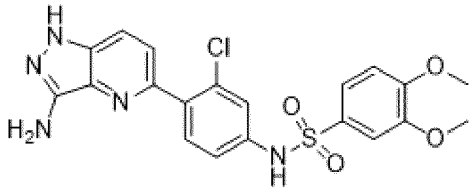
Пример 78: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 78b) при 80°C в течение 2,5 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,95 (br s, 1H). 7,99-8,09 (m, 4H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,95 мин; ESI-MS 468,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 466,1 $[M-H]^-$.

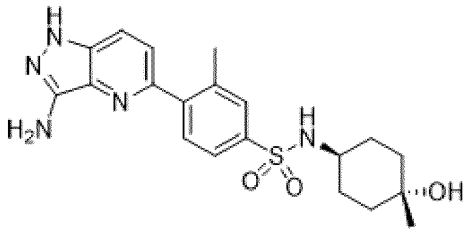
Пример 79: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-диметоксибензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-диметоксибензолсульфонамида (промежуточного соединения 79b) при 80°C в течение 3 ч. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ 3, от 5 до 95% ACN (+7,3 мМ NH_4OH) в воде (+7,3 мМ NH_4OH)). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (dd, Гц, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,80 (d, 6H). (UPLC-MS) t_R 0,81 мин; ESI-MS 460,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 458,1 $[M-H]^-$.

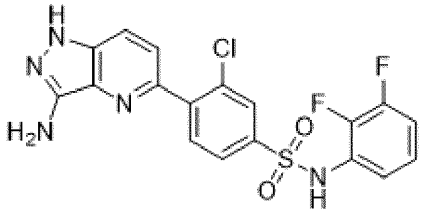
Пример 80: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамиду (пример 44) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 80b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,75 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,42 (br s, 2H), 4,13 (br s, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 4H), 1,06 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,64 мин; ESI-MS 416,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 414,2 $[M-H]^-$.

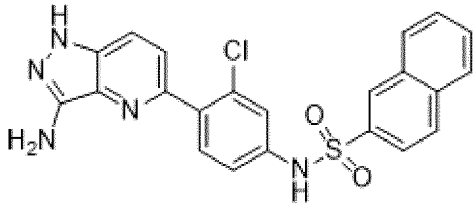
Пример 81: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамиду (пример 56) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 81b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (br s, 1H), 10,72 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 5,47 (br s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,87 мин; ESI-MS 436,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 434,2 $[M-H]^-$.

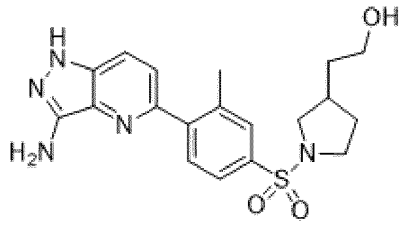
Пример 82: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)нафталин-2-сульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)нафталин-2-сульфонамида (промежуточного соединения 82b) при 80°C в течение 4 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, от 5 до 40% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,70 (s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, 1H). 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,66-7,75 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 450,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 448,1 $[M-H]^-$.

Пример 83: 2-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этанол.

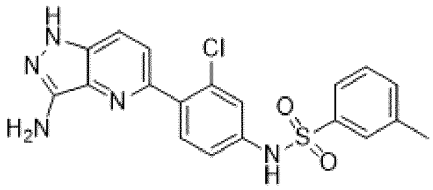


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 5-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амину (пример 21), за исключением того, что вместо 3-фтор-6-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрила (промежуточного соединения 21b) применяли 3-фтор-6-(4-((3-(2-гидрокси-

этил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)пиколинонитрил (промежуточное соединение 83b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,76 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,42 (br s, 2H), 4,42 (br t, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,26-3,39 (m, 3H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,68 мин; ESI-MS 402,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,3 $[M-H]^-$.

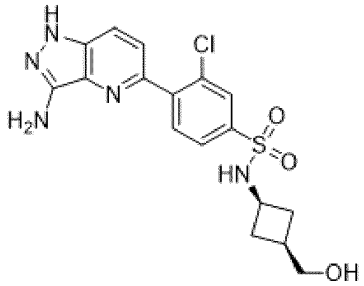
Пример 84: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-метилбензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамиду (пример 3) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 84b) при 80°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 65% ACN в воде (+0,1% TFA)). Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (br d, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,35 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,88 мин; ESI-MS 414,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 412,1 $[M-H]^-$.

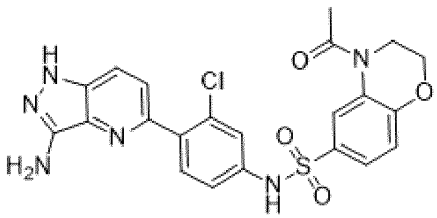
Пример 85: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 85b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45 (t, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,66 мин; ESI-MS 408,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 406,1 $[M-H]^-$.

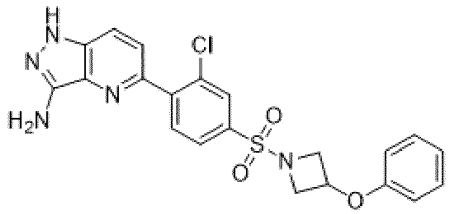
Пример 86: 4-ацетил-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамиду (пример 17) с применением 4-ацетил-N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамида (промежуточного соединения 86b) при 80°C в течение 1 ч. Остаток трижды очищали посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (способ 2, 2-100% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,37-5,30 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,22 (br s, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,78 мин; ESI-MS 499,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 497,1 $[M-H]^-$.

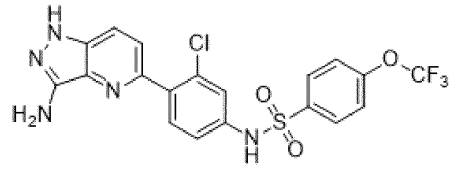
Пример 87: 5-(2-хлор-4-((3-феноксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 6-(2-хлор-4-((3-феноксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 87b).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,34 (dd, 2H), 3,74 (dd, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,96 мин; ESI-MS 456,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 454,1 $[M-H]^-$.

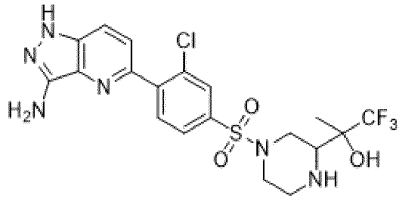
Пример 88: N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамиду (пример 17) с применением N-(3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 88b) при 80°C в течение 1 ч. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (br d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (br d, 1H), 5,36 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,94 мин; ESI-MS 484,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 482,2 $[M-H]^-$.

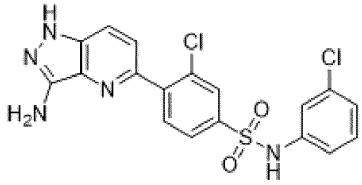
Пример 89: 2-(4-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пиперазин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 6-(2-хлор-4-((3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 89b). Очистку посредством колоночной хроматографии на силикагеле повторяли дважды для удаления примесей из указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,88 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,20-2,10 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,10-1,25 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0,71 мин; ESI-MS 505,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 503,2 $[M-H]^-$.

Пример 90: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-хлорфенил)бензолсульфонамид.

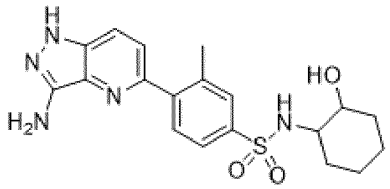


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамиду (пример 56) с применением 3-хлор-N-(3-хлорфенил)-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 90b). После проведения препаративной HPLC (способ 1) объединяли фракции, содержащие чистый продукт, добавляли $NaHCO_3$ в виде твердого вещества, выпаривали ACN при пониженном давлении и полученный в результате водн. слой трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои про-

мывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, 400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 5,48 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,97 мин; ESI-MS 434,1/436,1 $[M+H]^+$. ESI-MS 432,0/434,1 $[M-H]^-$.

Пример 91: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

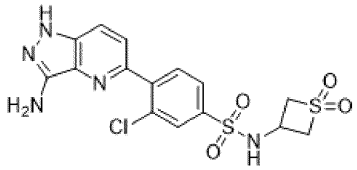


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамиду (пример 7) с применением 4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 91b).

Неочищенный продукт очищали сперва посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и пропускали через картридж PL-HCO_3 MP (Stratospheres, предварительно обработанный с помощью MeOH) с последующей промывкой с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 11% MeOH в DCM) и посредством препаративной ахиральной SFC (колонка Waters VIRIDIS BEH 250×30 мм, 5 мкм, 100 A; от 18 до 22% CO_2 в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,74 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,53 (d, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,65-1,29 (m, 4H), 1,28-1,05 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0,73 мин; ESI-MS 402,3 $[M+H]^+$; ESI-MS 400,2 $[M-H]^-$.

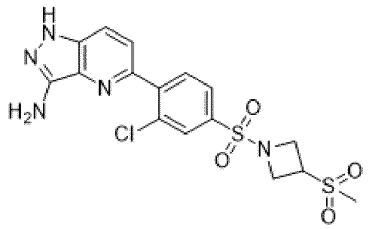
Пример 92: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 92b). После экстрактивной обработки неочищенное соединение подвергали очистке посредством колоночной хроматографии с обращенными фазами (от 5 до 95% ACN в воде (+0,1% TFA)). Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ и полученную смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 3H), 7,59 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,04 (d, 3H). (UPLC-MS) t_R 0,66 мин; ESI-MS 428,1 $[M+H]^+$; ESI-MS 426,1 $[M-H]^-$.

Пример 93: 5-(2-хлор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.

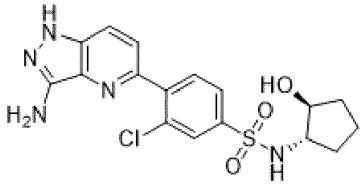


Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s, 3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 6-(2-хлор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-фторпиколинонитрила (промежуточного соединения 93b). Повторяли очистку посредством колоночной хроматографии на си-

ликагеле для удаления примесей из указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 2,96 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0,68 мин; ESI-MS 442,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 440,2 $[M-H]^-$.

Пример 94: 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамиду (пример 1) с применением 3-хлор-4-(6-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида (промежуточного соединения 94b). После экстрактивной обработки неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ 1, от 5 до 95% ACN в воде (+ 0,1% TFA)). Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ и полученную смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,83 (br s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,73 (d, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0,67 мин; ESI-MS 408,2 $[M+H]^+$; ESI-MS 406,1 $[M-H]^-$.

Пример 95: анализы in vitro, ex vivo и in vivo. Анализ с SCX-LUC in vitro.

Склераксис (Scx) представляет собой фактор транскрипции, специфичный в отношении сухожильных клеток. Основываясь на литературных данных, Scx, по-видимому, действует в начале пути дифференциации сухожильных клеток. Фрагмент геномной последовательности длиной 1,5 т. н. выше кодирующего участка Scx клонировали в лентивирусную репортерную конструкцию pGreenFirel. Данную конструкцию применяли для получения устойчивой линии иммортализованных клеток TT-D6, которые экспрессируют люциферазу при транскрипционной активации Scx.

Для определения транскрипционной активации гена склераксиса (Scx) после обработки с помощью соединений согласно настоящему изобретению, линию иммортализованных клеток TT-D6 мыши, экспрессирующих Scx-люциферазу (ScxL), сначала высевали в белый 384-луночный планшет с цельным дном (Greiner, номер по кат. 789163-G) в 50 мкл среды (Alpha MEM, 10% FBS, 1% пенициллин-стрептомицин; Gibco, номер по кат. 12571048 и 15140122), дополненной 1 нг/мл TGFβ1 (PeproTech, номер по кат. 100-21), при плотности 6000 клеток/лунка. Затем клетки обрабатывали с помощью соединений согласно настоящему изобретению с серийным разведением (1:3) или только DMSO в течение четырех дней при 37°C. После периода инкубирования среду удаляли и в лунки добавляли 20 мкл реагента Bright-Glo (Promega, номер по кат. E2620). Сразу же люминесценцию люциферазы считывали на планшет-ридере SprectraMax M5E с шагом интегрирования 50 мс.

Результаты показаны в таблице ниже.

Анализы ex vivo

Степень дифференциации сухожильных клеток измеряли ex vivo исходя из уровней mRNA как в случае генов, характерных для сухожильных клеток, так и в случае генов, экспрессирующих компоненты внеклеточного матрикса. Было показано, что экспрессия генов как склераксиса (Scx), так и теномодулина (Tnmd) повышена в сухожильных клетках и ассоциируется с теногенезом, тогда как увеличение количества коллагена I типа (Col1a2) в сухожилии является вторичным по отношению к дифференциации сухожильных клеток и необходимым для надлежащего заживления.

Для определения изменений в отношении экспрессии генов ex vivo после стимуляции с помощью соединений согласно настоящему изобретению сухожильные пучки сперва извлекали из хвостов самцов крыс Sprague Dawley возрастом примерно 2-3 месяца. Сухожильные пучки промывали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS, Hyclone, GE номер по кат. SH30268.01) перед разрезанием на куски длиной 2,5 см. Затем помещали по два куска сухожильного пучка на лунку в 48-луночный планшет для тканевой культуры, содержащий 1 мл ростовой среды для мезенхимальных стволовых клеток (MSCGM, Lonza, номер по кат. PT-3001) с соединениями с серийными разведениями (1:2) или только с DMSO. Затем сухожильные пучки стимулировали при 37°C в течение четырех дней в инкубаторе для клеточных культур. После периода инкубирования выделяли РНК из сухожильных пучков с применением набора RNeasy 96 (Qiagen, номер по кат. 74181). Затем синтезировали cDNA из РНК с применением qScript Supermix от Quanta (VWR, номер по кат. 101414-106) и протокола термоциклера: 25°C в течение 5 мин, 42°C в течение 45 мин, 85°C в течение 5 мин, выдерживали при 4°C. Реакции qPCR проводили на Roche

Lightcycler 480 II (версия программного обеспечения: 1.5.0 SP3, Roche, номер по кат. 05015243001), с применением SYBR зеленого (Roche, номер по кат. 04707516001), с применением следующего протокола циклических испытаний: предварительное инкубирование в течение 10 мин при 95°C с последующими 4 5 циклами амплификации в течение 10 с при 95°C, 10 с при 60°C и 20 с при 72°C. Наконец, данные экспрессии генов рассчитывали путем применения способа дельта-дельта Ct с применением среднего значения для 3 генов "домашнего хозяйства" (Gadph, B-актин и 36b4).

Последовательности праймера

Название гена	Прямой праймер	Обратный праймер
Gadph	ATC ACC ATC TTC CAG GAG CGA (SEQ ID NO: 1)	AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA (SEQ ID NO: 7)
36b4	GAT GCC CAG GGA AGA CAG (SEQ ID NO: 2)	CAC AAT GAA GCA TTT TGG GTA G
		(SEQ ID NO: 8)
Бета-актин	GCT CCT CCT GAG CGC AAG (SEQ ID NO: 3)	CAT CTG CTG GAA GGT GGA CA (SEQ ID NO: 9)
Склераксис	CCC AAA CAG ATC TGC ACC TT (SEQ ID NO: 4)	TCT GTC ACG GTC TTT GCT CA (SEQ ID NO: 10)
Теномодулин	TGG ATC AAT CCC ACT CTA ATA GC (SEQ ID NO: 5)	TCG CTG GTA GGA AAG TGA AGA (SEQ ID NO: 11)
Коллаген 1 типа (Col1a2)	CCT GGC TCT CGA GGT GAA C (SEQ ID NO: 6)	CAA TGC CCA GAG GAC CAG (SEQ ID NO: 12)

Результаты показаны в таблице ниже, и из нее видно, что соединения согласно настоящему изобретению

что касается анализа с Scx-Luc, то значения EC_{50} получали путем считывания люминесценции люциферазы на планшет-ридере SprectraMax M5E;

ч

то касается анализов ex vivo, то расчеты EC_{50} осуществляли с использованием дельта-дельта значений Ct для каждого гена, рассчитанных с использованием среднего значения для 3 генов "домашнего хозяйства".

Пример	Scx-Luc (EC_{50}, мкМ)	Scx ex vivo (EC_{50}, мкМ)	Tnmd ex vivo (EC_{50}, мкМ)	Col1a2 ex vivo (EC_{50}, мкМ)
1	0,183	2,108	0,804	1,586
2	0,376	н. о.	н. о.	н. о.
3	0,801	>10	1,153	3,079
4	0,444	н. о.	н. о.	н. о.
5	0,909	н. о.	н. о.	н. о.
6	0,580	н. о.	н. о.	н. о.
7	0,305	1,602	1,681	2,062
8	0,346	0,110	0,261	1,292
9	0,460	2,271	2,141	0,577

10	0,640	н. о.	н. о.	н. о.
11	0,801	3,048	0,841	2,458
12	0,765	5,793	5,387	4,623
13	1,343	н. о.	н. о.	н. о.
14	1,119	н. о.	н. о.	н. о.
15	0,874	н. о.	н. о.	н. о.
16	0,610	3,864	2,807	4,646
17	1,840	н. о.	н. о.	н. о.
18	0,764	1,767	0,750	1,827
19	1,698	н. о.	н. о.	н. о.
20	0,797	н. о.	н. о.	н. о.
21	0,598	4,927	3,508	3,709
22	0,035	н. о.	н. о.	н. о.
23	2,278	н. о.	н. о.	н. о.
24	1,592	н. о.	н. о.	н. о.
25	0,611	н. о.	н. о.	н. о.
26	0,811	н. о.	н. о.	н. о.
27	1,083	н. о.	н. о.	н. о.
28	2,500	н. о.	н. о.	н. о.
29	1,909	н. о.	н. о.	н. о.
30	2,067	н. о.	н. о.	н. о.
31	0,411	2,314	2,762	2,634
32	1,937	н. о.	н. о.	н. о.
33	1,025	н. о.	н. о.	н. о.
34	5,021	н. о.	н. о.	н. о.
35	2,729	н. о.	н. о.	н. о.
36	0,414	н. о.	н. о.	н. о.
37	0,593	н. о.	н. о.	н. о.
38	0,610	0,188	1,892	0,396
39	0,473	н. о.	н. о.	н. о.
40	0,416	н. о.	н. о.	н. о.
41	2,250	н. о.	н. о.	н. о.

42	2,001	н. о.	н. о.	н. о.
43	3,309	н. о.	н. о.	н. о.
44	4,122	н. о.	н. о.	н. о.
45	4,725	н. о.	н. о.	н. о.
46	0,010	н. о.	н. о.	н. о.
47	5,341	н. о.	н. о.	н. о.
48	2,025	н. о.	н. о.	н. о.
49	0,870	н. о.	н. о.	н. о.
50	>10	2,325	6,301	6,372
51	2,391	н. о.	н. о.	н. о.
52	1,104	н. о.	н. о.	н. о.
53	2,737	н. о.	н. о.	н. о.
54	1,127	н. о.	н. о.	н. о.
55	6,157	н. о.	н. о.	н. о.
56	1,638	н. о.	н. о.	н. о.
57	0,633	н. о.	н. о.	н. о.
58	1,514	н. о.	н. о.	н. о.
59	4,319	>10	4,614	5,706
60	3,040	н. о.	н. о.	н. о.
61	1,540	н. о.	н. о.	н. о.
62	1,300	н. о.	н. о.	н. о.
63	1,239	2,125	4,602	3,344
64	0,162	н. о.	н. о.	н. о.
65	0,122	н. о.	н. о.	н. о.
66	0,794	0,890	0,719	0,921
67	2,317	н. о.	н. о.	н. о.
68	0,354	н. о.	н. о.	н. о.
69	0,912	н. о.	н. о.	н. о.
70	0,762	н. о.	н. о.	н. о.
71	3,532	н. о.	н. о.	н. о.
72	4,091	3,937	3,421	3,283
73	3,533	н. о.	н. о.	н. о.

74	2,033	н. о.	н. о.	н. о.
75	1,523	н. о.	н. о.	н. о.
76	0,003	н. о.	н. о.	н. о.
77	0,777	н. о.	н. о.	н. о.
78	2,435	н. о.	н. о.	н. о.
79	0,061	н. о.	н. о.	н. о.
80	0,225	н. о.	н. о.	н. о.
81	0,203	н. о.	н. о.	н. о.
82	2,609	>10	4,874	7,274
83	5,328	н. о.	н. о.	н. о.
84	0,045	н. о.	н. о.	н. о.
85	1,754	н. о.	н. о.	н. о.
86	5,387	>10	4,864	>10
87	0,830	н. о.	н. о.	н. о.
88	2,430	н. о.	н. о.	н. о.
89	2,186	4,444	5,007	7,273
90	2,542	н. о.	н. о.	н. о.
91	1,815	н. о.	н. о.	н. о.
92	0,968	4,889	6,281	1,352
93	5,740	2,951	3,524	1,759
94	0,026	н. о.	н. о.	н. о.

Соединения (S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол и 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)бензолсульфонамид проявляют эффективность в анализе с Scx-Luc, описанном выше, со значением EC_{50} > 10 мкМ.

Из данных, показанных в таблице выше, видно, что соединения согласно настоящему изобретению характеризуются активностью в качестве индукторов склераксиса, теномодулина и коллагена I типа, что позволяет предположить, что соединения являются применимыми при лечении повреждений сухожилий.

Анализ in vivo

Спустя 3 дня после хирургического вмешательства животных обрабатывали с помощью 1 мг соединения в 10 мкл среды-носителя, доставляемых посредством инъекции под кожу в околосухожильной области. Через 25 дней после обработки собирали сухожилия. Интенсивное окрашивание альциановым синим применяли для выявления образования внутрихрящевой ткани, которое затем со временем окостеневает. Можно было выполнить сравнение между животными, обработанными средой-носителем, и животными, обработанными соединением согласно настоящему изобретению. Ожидалось, что обработка соединением согласно настоящему изобретению может противодействовать в некоторой степени неправильному заживлению, вызванному аберрантной дифференциацией в направлении хондрогенных и остеогенных линий дифференциации. Программное обеспечение от Definiens Tissue Studio можно было использовать для количественного визуального анализа области, положительной по альциановому синему. Для количественного определения использовали ряд последовательных срезов, предусматривающих очаги повреждения по 2 мм.

Пример 96: анализ пучков ex vivo.

Получение образца

Хвост развитой в отношении скелета крысы (Sprague Dawley, самка, возраст 30-50 недель) удаляли и хранили на льду. Участок длиной примерно 40 мм вырезали из средней части хвоста. Пучки хвоста крысы (n=12) осторожно извлекали из участка. Затем пучки произвольным образом распределяли в три группы: без обработки (n=4), обработанную средой-носителем (n=4) и обработанную 4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамидом (далее в данном документе тестируемое соединение A) (n=4).

Биомеханические свойства измеряли непосредственно после извлечения для группы без обработки. Образцы групп, обработанных средой-носителем и тестируемым соединением A, помещали в 6-луночные планшеты (2 пучка/лунка) в 2 мл/лунка бессывороточной среды для тканевой культуры, состоящей из DMEM/F12 (Gibco®, номер по каталогу: 31331093), добавки N2 (1X концентрация, Gibco®, номер по каталогу: 17502048), аскорбиновой кислоты (300 мкг/мл, Wako, номер по каталогу: 013-10641) и пенициллина-стрептомицина (1%, Gibco®, номер по каталогу: 15140122). Для группы, обработанной

тестируемым соединением, добавляли в лунки 1 мкМ тестируемого соединения А. Такое же количество DMSO добавляли для группы, обработанной средой-носителем. Обе группы инкубировали при 37°С в течение 4 недель. Обновление сред проводили один раз в неделю.

Механическое испытание

Образцы фиксировали для механического испытания с использованием стандартного аппарата для испытания материала с одноосным напряжением (ElectroPuls E3000, 50 Н тензометрический датчик, Instron, США) в специализированной камере для испытаний на воздействие внешних факторов, заполненной PBS. Образцы предварительно натягивали в положении, в котором изгиб (макроскопическая извитость пучка) исчезал, и регистрировали исходную длину (L0) на основе расстояния от зажима до зажима. Изображения пучка снимали с ортогональных перспектив с использованием двух телецентрических линз (FABRIMEX T80 1.0L, Fabrimex AG, Швейцария) для характеристики эллипсоидальной площади поперечного сечения каждого образца. Образцы разрушались при постоянной величине деформации 0,025% L0/с. Значения длины образцов и соответствующие значения усилия регистрировали для расчета условных напряжения и деформации. Модули Юнга рассчитывали по линейной области кривых зависимости напряжение-деформация. Разрушающее напряжение получали в точке, в которой достигали максимального напряжения.

В состоянии без нагрузки дегенерацию сухожилия, таким образом, можно было наблюдать in vitro, видную по морфологическим изменениям в структуре сухожилия и снижению биомеханических свойств (разрушающее напряжение и модуль Юнга).

Пример 97: состав на основе микрочастиц для инъекции с 4-(3-амино-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамидом (тестируемое соединение А).

В настоящем изобретении применяли состав в виде микрочастиц, содержащий сополимер DL-лактида и гликолида в молярном соотношении 50:50 с концевой группой сложного эфира и тестируемым соединением А. Общее количество тестируемого соединения А, включенное в микрочастицы, составляло в диапазоне от 2 до 10% (вес/вес). Микрочастицы составляли с обеспечением диапазона среднемассового размера от 5 до 25 микрон. Совокупность микрочастиц составляли для доставки посредством игл 22 калибра или больше (см. табл. А, ниже). Органический растворитель, который применяли для получения микрочастиц, представлял собой дихлорметан (DCM) и этилацетат (EA) либо отдельно, либо в комбинации с метанолом (MeOH) и/или диметилсульфоксидом (DMSO), например, соотношение MeOH/DMSO 5-15% в DCM или EA в качестве первичного растворителя. Могут быть добавлены дополнительные наполнители, такие как, без ограничения, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, маннит и плоксамер, для достижения изотоничности и способствования проходимости через иглу шприца.

Тестируемое соединение А, включенное в микрочастицы, предусматривает исходное высвобождение (выброс) приблизительно 5-10% лекарственного средства в течение периода, составляющего 1-2 дня, с последующим устойчивым высвобождением лекарственного средства в течение периода, составляющего 21 день (фиг. 1). In-vivo микрочастицы могут продлевать высвобождение тестируемого соединения А в пределах 4 недель в крысиной модели.

Подробный состав представлен ниже (см. также табл. А).

Материалы и способы

Состав А: с применением DCM в качестве первичного растворителя.

1. Растворить 180 мг PLGA в 2 мл метиленхлорида (DCM) с использованием флакона объемом 4 мл. Подготовить два флакона.

2. Добавить 20 мг тестируемого соединения А в каждый флакон. Обозначить как флакон 1 и флакон 2.

3. Во флакон 1 добавить 300 мкл MeOH с получением прозрачного/желтого раствора.

4. Во флакон 2 добавить 120 мкл DMSO с получением прозрачного/желтого раствора.

5. Подготовить два стакана объемом 250 мл с 240 мл 0,1% раствора PVA и обозначить как стакан 1 и 2. Добавить магнитный якорь и обеспечить перемешивание при комнатной температуре в умеренном режиме перемешивания (~250 об./мин).

6. Подготовить два флакона объемом 20 мл с 8 мл 2% раствора PVA. Обозначить каждый флакон как 1 и 2.

7. Медленно перенести при помощи пипетки содержимое флакона 1 в соответствующий флакон с 2% раствором PVA с образованием раствора лекарственного средства и полимера с применением гомогенизатора (скорость примерно 5000 об./мин.).

8. После перенесения при помощи пипетки обеспечить продолжение эмульсификации двухкомпонентной системы при помощи гомогенизатора в течение примерно 10 с.

9. Перенести двухкомпонентную систему в соответствующий стакан объемом 250 мл (подготовленный на стадии 5).

10. Повторить стадии 7-9 для флакона 2.

11. Обеспечить перемешивание смеси в течение ночи.

12. Обозначить четыре пробирки для центрифугирования с капилляром объемом 50 мл как "1".

13. Перенести содержимое стакана 1 в четыре (или больше) пробирки объемом 50 мл и при необхо-

димости заполнить до 50 мл достаточным количеством воды.

14. Повторить стадии 12 и 13 для образца 2.

15. Убедится, что все пробирки имеют одинаковый вес. Центрифугировать все пробирки при 4000 об./мин в течение 4 мин.

16. Декантировать супернатант из всех флаконов, оставить осадки ненарушенными.

17. Объединить все осадки из пробирок с образцом 1 в одной пробирке. Ополоснуть каждую пустую пробирку водой и собрать. Довести конечную пробирку до 50 мл. Перемешивать на вортексе.

18. Повторить стадию 17 для образца 2.

19. Повторить стадии 15-18 с центрифугированием, декантированием, повторным заполнением водой и перемешиванием на вортексе в совокупности с 3 циклами промывки.

20. Перенести растворы, содержащие конечные продукты, в стеклянные флаконы объемом 4 мл (обозначенные 1 и 2 соответственно).

21. Погрузить в жидкий азот на примерно 45 с.

22. Накрыть верх флаконов с помощью KimWipe (сложенного в квадрат, толщиной в четыре слоя), закрепить клейкой лентой вокруг флакона, чтобы зафиксировать, и обеспечить нанесение на ленту обозначений 1 и 2 для соответствующего образца.

23. Хранить образцы под вакуумом в течение 24 ч.

24. Построить калибровочную кривую с использованием тестируемого соединения A в ACN:H_2O 1:1, 1 мг/мл рабочего раствора, трех стандартов [0,1 мг/мл], [0,01 мг/мл], [0,001 мг/мл].

Высушенные частицы анализируют в отношении эффективности включения в капсулы с применением UPLC как указано далее.

25. 0,97 мг (1) частиц PLGA растворяют в 250 мкл ацетонитрила. Добавляют 750 мкл метанола с осаждением PLGA (тестируемое соединение A растворяют в метаноле).

26. 1,01 мг (2) частиц PLGA растворяют в 250 мкл ацетонитрила. Добавляют 750 мкл метанола с осаждением PLGA (тестируемое соединение A растворяют в метаноле).

27. Суспензию перемешивают на вортексе и центрифугируют при 15000 об./мин с применением центрифужной пробирки Эппендорфа с фильтром 0,22 мкм.

28. Прозрачный раствор анализируют с применением UPLC в отношении содержания лекарственного средства.

Состав B: с применением EA в качестве первичного растворителя.

Применяемая процедура является точно такой же, как для состава A. Единственным отличием является то, что на стадии 3 количество добавленного MeOH составляет 120 мкл и на стадии 4 количество добавленного DMSO составляет 50 мкл.

Таблица A. Состав, содержащий тестируемое соединение A ("лекарственное средство") в микрочастицах PLGA, с различным содержанием лекарственного средства и композиция, содержащая PLGA

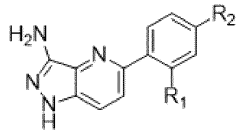
Состав	PLGA 50:50	Mw (кДа) со сложноэфирным кэпом	Содержание лекарственного средства (вес/вес) %
1	Линейный	7-17	2,15
2	Линейный	7-17	2,09
3	Линейный	7-17	9,12
4	Линейный	7-17	8,52

Тестируемое соединение A, включенное в микрочастицы, предусматривает исходное высвобождение (выброс) приблизительно 5-10% лекарственного средства в течение периода, составляющего 1-2 дня, с последующим устойчивым высвобождением лекарственного средства в течение периода, составляющего 21 день (фиг. 1). In-vivo микрочастицы могут продлевать высвобождение тестируемого соединения A в пределах 4 недель в крысиной модели.

Вместо тестируемого соединения A может быть составлено любое другое из приведенных соединений с применением процедуры, аналогичной представленной в настоящем примере. Микрочастицы также можно получать с использованием этилацетата в качестве первичного растворителя с повышением содержания лекарственного средства и достижением контролируемого высвобождения инкапсулированного материала.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I),

где R_1 выбран из C_1-C_3-алкила и галогена;

R_2 выбран из $NHSO_2(CH_2)_nR_3$ или $SO_2NR_5R_6$;

n равняется 0 или 1;

R_3 выбран из фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_4; C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом; нафталинила;

R_4 независимо выбран из галогена, C_1-C_3-алкокси, циано, C_1-C_3-алкила, гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, $NHC(O)CH_3$, галогенC_1-C_3-алкокси, $SO_2NH(CH_3)$; и/или

два R_4 при смежных атомах углерода образуют 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное гетероциклическое кольцо является конденсированным с фенильным кольцом и необязательно замещено $C(O)CH_3$;

R_5 выбран из H, C_1-C_3-алкила;

R_6 выбран из C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_7; фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза галогеном; C_1-C_6-алкила, необязательно замещенного гидроксилом; 4-6-членного гетероциклического неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, необязательно замещенного один раз или более одного раза оксо; бензила;

R_7 независимо выбран из гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, галогена, C_1-C_3-алкила, C(O)OH, гидроксиC_1-C_3-алкила;

или

R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо необязательно замещено один раз или более одного раза R_8; 6-8-членную насыщенную бициклическую кольцевую систему;

R_8 независимо выбран из галогена; гидроксиC_1-C_3-алкила; $C(O)NH_2$; гидроксила; галогенC_1-C_3-алкила, необязательно замещенного гидроксилом; фенокси; SO_2C_1-C_3-алкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_1 представляет собой хлор или метил; и

R_2 представляет собой $SO_2NR_5R_6$.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_5 представляет собой H или метил; и

R_6 представляет собой C_4-C_6-циклоалкил, необязательно замещенный один раз или более одного раза R_7; и

R_7 независимо выбран из гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила, галогена, C_1-C_3-алкила, гидроксиC_1-C_3-алкила.

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_5 и R_6 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо необязательно замещено один раз или более одного раза R_8; и

R_8 независимо выбран из галогена, гидроксиC_1-C_3-алкила.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_1 представляет собой хлор или метил;

R_2 представляет собой $NHSO_2R_3$; и

R_3 выбран из фенила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_4; или C_3-C_6-циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_4 независимо выбран из галогена, C_1-C_3-алкокси, циано, C_1-C_3-алкила, гидроксила, галогенC_1-C_3-алкила; и/или

два R_4 при смежных атомах углерода образуют 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное гетероциклическое кольцо является конденсированным с фенильным кольцом и необязательно замещено $C(O)CH_3$.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлорбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-метоксибензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-фторбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дифторбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-хлор-3-фторбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)циклогексансульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метил-N-фенилбензолсульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;
5-(4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-цианобензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4,4-диметилциклогексил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-хлор-4-фторбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-хлорбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)бензолсульфонамида);
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидрокси-5-метилбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)-3-фторбензолсульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-метилциклогексил)бензолсульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-фенилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-циклогексил-3-метилбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-фторбензолсульфонамида;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)-3-хлорбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дихлорбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-фтор-N-фенилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)бензолсульфонамида;
5-(2-хлор-4-((гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-хлор-2-фторфенил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дихлорфенил)бензолсульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-1-фенилметансульфонамида;
N-(5-(N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфамоил)-2-метоксифенил)ацетамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамида;
5-(4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илсульфонил)-2-хлорфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ола;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-метоксибензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-бензил-3-хлорбензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)пиридин-3-сульфонамида;
5-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-трет-бутил-3-фторбензолсульфонамида;
N1-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-N4-метилбензол-1,4-дисульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-диметоксибензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(2,3-дифторфенил)бензолсульфонамида;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)нафталин-2-сульфонамида;
2-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)этанола;
N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3-метилбензолсульфонамида;
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамида;
4-ацетил-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-

бензо[b][1,4]оксазин-6-сульфонамида;

5-(2-хлор-4-((3-феноксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина;

N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

2-(4-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пиперазин-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(3-хлорфенил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)бензолсульфонамида и

5-(2-хлор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амина.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамида;

(1S,2R)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

(2R,4R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида;

(R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензолсульфонамида;

(1R,2S)-N-(4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)-2-гидроксициклогексан-1-сульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

(S)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

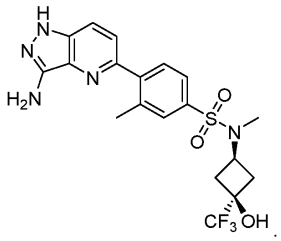
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-N-((1R,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

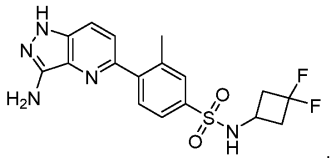
4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)бензолсульфонамида и

4-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3-хлор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида.

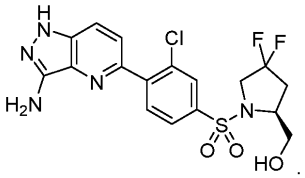
9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

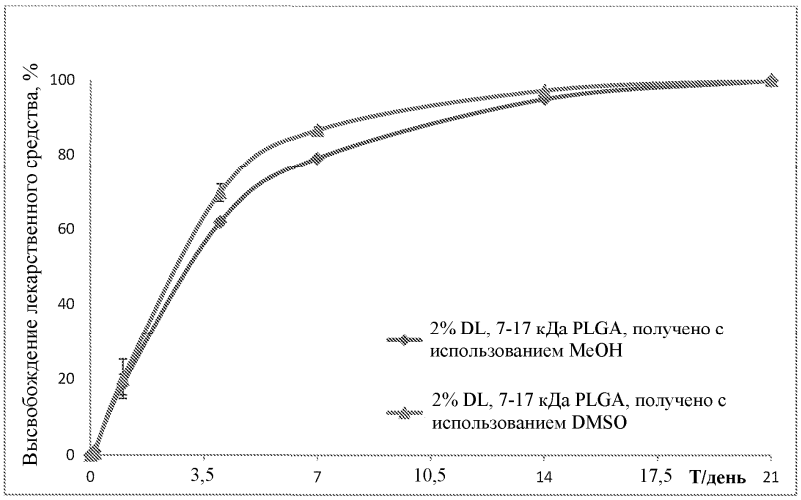
14. Фармацевтическая композиция по п.13, где композиция представлена в форме состава с замедленным высвобождением.

15. Фармацевтическая композиция по п.13 или 14, где композиция составлена для инъекции.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.13-15, где композиция представлена в форме состава на основе микрочастиц и содержит один или несколько сополимеров полилактида и гликолида (PLGA).

17. Лекарственное средство для лечения повреждения сухожилия и/или связки, содержащее соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Применение соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения повреждения сухожилия и/или связки.


Высвобождение лекарственного средства, %
100
80
60
40
20
0
0
3,5
7
10,5
14
17,5
21
Т/день
2% DL, 7-17 кДа PLGA, получено с использованием MeOH
2% DL, 7-17 кДа PLGA, получено с использованием DMSO