

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290014 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.07(22) Дата подачи заявки
2020.06.24(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ
БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910587419.4; 201911386062.X

(32) 2019.06.28; 2019.12.26

(33) CN

(86) PCT/CN2020/098159

(87) WO 2020/259601 2020.12.30

(71) Заявитель:
ИМПАКТ ТЕРАПЬЮТИКС
(ШАНХАЙ), ИНК (CN)

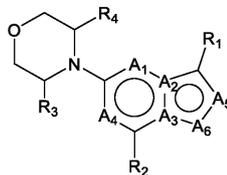
(72) Изобретатель:

Цай Суй Сюн, Тянь Е Эдвард, Ван
Сяочжу (CN)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены новые замещенные конденсированные гетероароматические соединения, представленные формулой I



где A₁-A₆ и R₁-R₄ являются такими, как определено в настоящей заявке. Соединения формулы I представляют собой ингибиторы киназ, в особенности ингибиторы ATR киназы. Поэтому соединения по изобретению можно использовать для лечения ATR-опосредуемых заболеваний, расстройств и состояний, таких как рак.

A1

202290014

202290014

A1

РСТ/CN2020/098159 МПК *C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

**ЗАМЕЩЕННЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ
БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ И
ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии. В частности, изобретение относится к замещенным конденсированным гетероароматическим бициклическим соединениям и применению этих соединений в качестве терапевтически эффективных ингибиторов киназ и противораковых лекарственных средств.

Предшествующий уровень техники

Атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственная киназа (ATR) представляет собой протеинкиназу, которая действует в клетках, вовлеченных в повреждение ДНК. Активированная ATR может регулировать процесс жизнедеятельности клеток посредством различных сигналов, включая прерывание клеточного цикла, ингибирование начала репликации, инициацию репликационной вилки, репарацию двойных цепей ДНК и т.д. (Enriquez-Rios V, et al., 2017). ATR киназа регулирует клеточный ответ на повреждение ДНК, который обычно называют ответом на повреждение ДНК (DDR), действуя вместе с ATM (атаксия-телеангиэктазия-мутированной) киназой и многими другими белками. Когда клетка распознает повреждение ДНК через DDR, она будет незамедлительно инициировать процесс репарации ДНК, активировать контрольную точку клеточного цикла и препятствовать процессу осуществления нормального клеточного цикла, тем самым обеспечивая время, необходимое для репарации ДНК. Без механизма DDR клетки более чувствительны к эндогенному повреждению клеток или повреждению ДНК, вызванному химиотерапией и лучевой терапией в случае лечения рака, и с большей долей вероятности погибнут.

Здоровые клетки могут полагаться на различные белки, необходимые для репарации ДНК, включая ATM, ATR киназу в DDR и так далее. В нормальных условиях эти белки могут осуществлять репарацию ДНК посредством регуляции

нижестоящих регуляторных факторов. Однако, многие раковые клетки имеют дефекты пути репарации ДНК, поэтому они в большей степени зависят от оставшихся интактными осуществляющих репарацию ДНК белков, включая ATR. ATR представляет собой ключевой член DDR, который реагирует на репликацию поврежденной ДНК, и его присутствие важно для поддержания стабильности и целостности генома и повышения жизнеспособности клеток. Когда внутри клетки происходит повреждение ДНК, ATR рекрутируется к месту повреждения ДНК, что в свою очередь приводит к участию различных белков в регуляции активации ATR. Активированная ATR регулирует некоторые важные клеточные процессы. Многие раковые клетки лишены ключевых генов-онкосупрессоров, что может быть причиной большей зависимости раковых клеток от ATR-опосредованного пути по сравнению с нормальными клетками в плане регуляции репарации повреждений ДНК и улучшения жизнеспособности клеток, и это делает ATR перспективной мишенью для лечения рака.

Ингибиторы ATR можно использовать по отдельности или в комбинации с повреждающими ДНК агентами для лечения рака, поскольку они блокируют механизм репликации ДНК, который более важен для жизнеспособности клеток в случае многих раковых клеток, чем для здоровых нормальных клеток. Действительно, показано, что ингибиторы ATR эффективны в качестве отдельных активных агентов в случае раковых клеток и в качестве сенситизаторов при проведении лучевой терапии и химиотерапии. В то же время ингибиторы ATR также можно использовать в комбинации с другими имеющими отношение к DDR лекарственными средствами направленного действия, такими как ингибиторы PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы).

Описаны различные ингибиторы ATR киназы. Например, в WO 2011154737 раскрыты морфолинопиримидиновые соединения в качестве ингибиторов ATR киназы; в WO 2016020320 раскрыты 2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридиновые соединения в качестве ингибиторов ATR киназы; в WO 2018153968 раскрыт ингибитор ATR киназы для применения в способе лечения гиперпролиферативного расстройства; в WO 2020049017 раскрыты 5-морфолин-4-ил-пиразоло[4,3-b]пиридиновые производные в качестве ингибиторов ATR киназы; и в WO 2020087170 раскрыты морфолино-содержащие 5-членные гетероциклические конденсированные пиридиновые соединения в качестве ингибиторов ATR киназы.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены замещенные конденсированные гетероароматические бициклические соединения, представленные формулами I, II, IIIa, IIIb и IV, которые можно применять в качестве ингибиторов киназ.

Согласно изобретению также предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы I, II, IIIa, IIIb или IV, для лечения рака.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для лечения рака также может содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

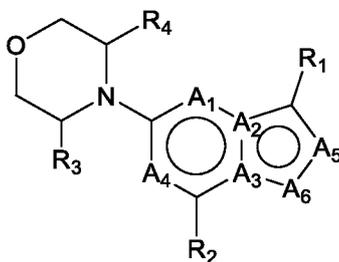
В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для лечения рака также может содержать по меньшей мере одно известное противораковое лекарственное средство или его фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также относится к способам получения новых соединений формул I, II, IIIa, IIIb и IV.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что характеристики воплощений, описанных в настоящей заявке, могут быть произвольным образом сгруппированы для достижения технического решения настоящего изобретения. Определение каждой группы, упомянутой в данном описании, можно использовать по отношению к любому из воплощений, описанных в настоящей заявке. Например, определения заместителей алкила в данном описании применимы к любому из воплощений, описанных в настоящей заявке, если заместители алкила четко не определены в этом воплощении.

Конкретно, согласно настоящему изобретению предложены соединения, представленные формулой I:



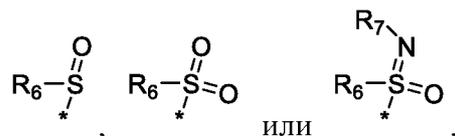
I

или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их смеси или их пролекарства, где:

A_1 и A_4 - A_6 независимо представляют собой CR_5 или N ;

A_2 и A_3 независимо представляют собой C или N ; предпочтительно, когда один из A_2 и A_3 представляет собой C , а другой представляет собой N или C ; более предпочтительно, один из A_2 и A_3 представляет собой N , а другой представляет собой C ;

R_1 представляет собой возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенный гетероарил,



где * указывает место присоединения данной группы к остальной части соединения;

R_2 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, $-NR_8R_9$, $-(CO)R_8$, $-(CO)OR_8$, $-(CO)NR_8R_9$, $-(SO)R_6$, $-(SO_2)R_6$, $-SR_6$, $-(SO_2)NR_8R_9$, $-NR_8(SO_2)R_6$, $-((SO)=NR_7)R_{10}$, $-N=(SO)R_6R_{10}$, $-SiR_7R_{10}R_{11}$, $-(PO)(OR_8)_2$, $-(PO)(OR_8)R_{10}$ или $-(PO)(R_{10})_2$, где каждый из указанных C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен; где R_6 и R_{10} в $-N=(SO)R_6R_{10}$ вместе могут образовывать 5-8-членный гетероциклоалкил;

R_3 и R_4 независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_5 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, амино, нитро, циано, ациламино, ацилокси, гидроксид, тиол, алкилтиол, азидо или карбокси; где каждый из указанных C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, амино, ациламино, ацилокси, гидроксид, тиола, алкилтиола и карбокси возможно замещен;

R_6 представляет собой возможно замещенный алкил или возможно замещенный алкиларил; предпочтительно, арил представляет собой фенил;

R_7 представляет собой водород, возможно замещенный алкил, $-(CO)OR_8$ или $-(CO)NR_8R_9$;

R_8 и R_9 независимо представляют собой водород, возможно замещенный C_1 - C_{10} алкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный арил или возможно замещенный

гетероарил; или R₈ и R₉ вместе с N и C, к которым они присоединены, образуют возможно замещенную 4-7-членную циклическую аминогруппу, которая возможно содержит один или более дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R₁₀ представляет собой C₁-C₄алкил или, в случае -N=(SO)R₆R₁₀, R₆ и R₁₀ вместе с S, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклоалкил; и

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₄алкил.

В одном или более чем одном из воплощений A₁ в соединении формулы I представляет собой N или СН. Предпочтительно, A₁ представляет собой N.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I по меньшей мере два или три из A₁-A₆ представляют собой N.

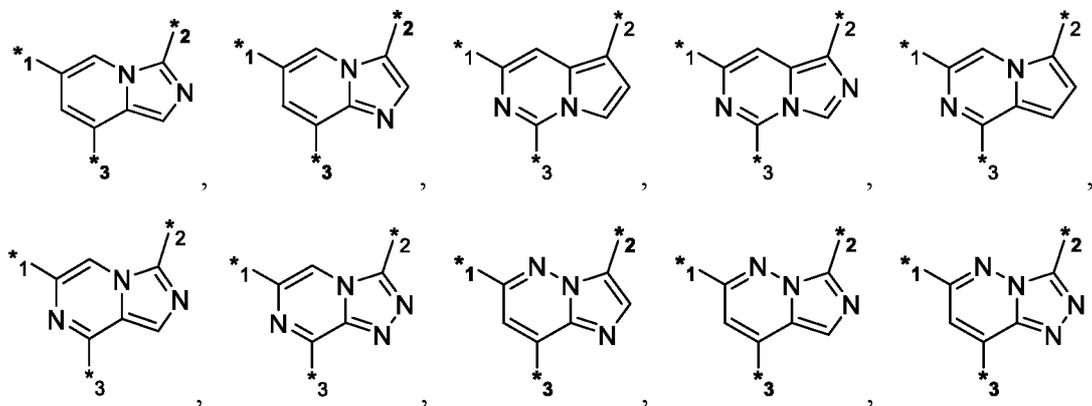
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I один из A₂ и A₃ представляет собой N, а другой представляет собой C. Предпочтительно, в некоторых воплощениях A₂ в соединении формулы I представляет собой N, а A₃ представляет собой C.

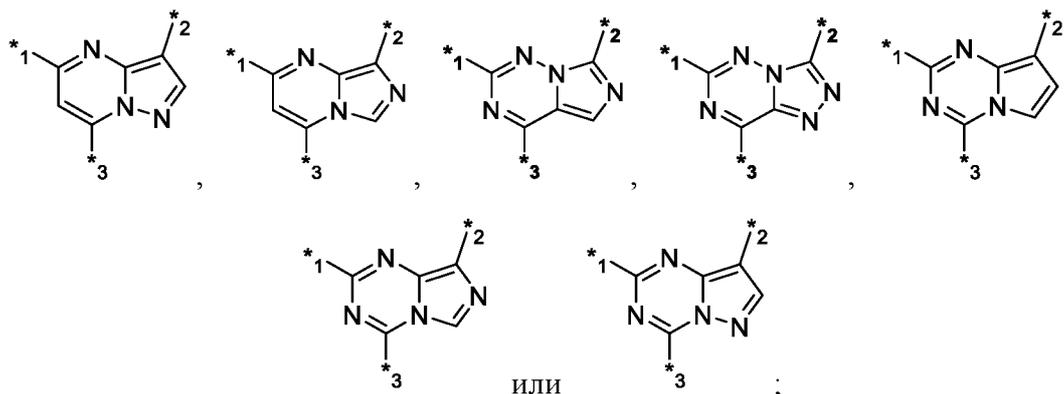
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I A₅ представляет собой N или СН. Предпочтительно, A₅ представляет собой N.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I по меньшей мере A₁, A₂ и A₅ представляют собой N.

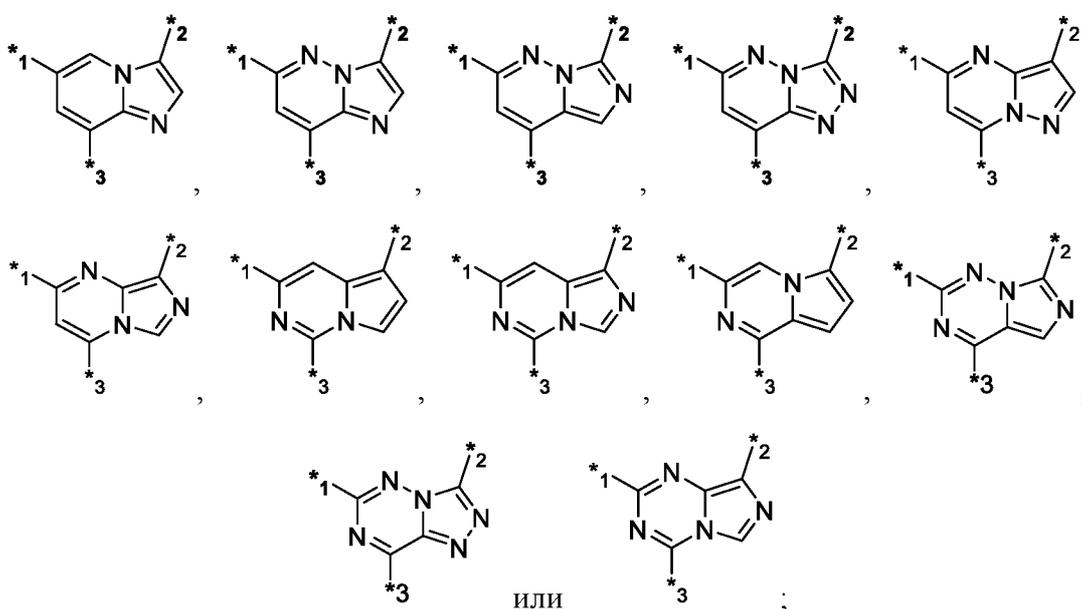
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I R₅ представляет собой водород.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A₂ и A₃, представляет собой:

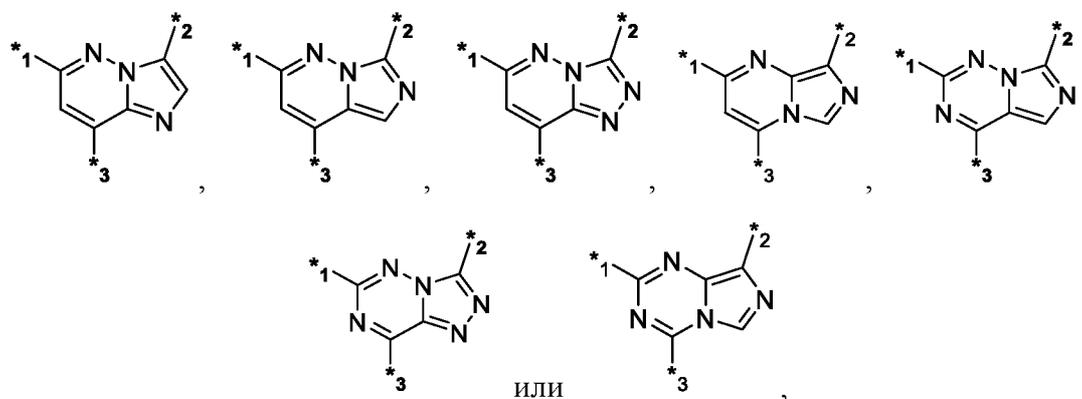




предпочтительно, пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A_2 и A_3 , представляет собой:



более предпочтительно, пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A_2 и A_3 , представляет собой:



где $*_1$, $*_2$ и $*_3$ означают место присоединения данной группы к морфолинилу, R_1 и R_2 в соединении формулы I, соответственно.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения

формулы I R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, $-NR_8R_9$, $-NR_8(SO_2)R_6$ или $-N=(SO)R_6R_{10}$, где каждый из указанных C_3 - C_6 циклоалкила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен; где R_8 и R_9 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или возможно замещенный фенил; R_{10} представляет собой C_1 - C_4 алкил, или R_6 и R_{10} в $-N=(SO)R_6R_{10}$ вместе с S, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклоалкил. Предпочтительно, R_2 представляет собой возможно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенный гетероарил. Более предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Предпочтительно, R_2 представляет собой возможно замещенный циклопропил, возможно замещенный фенил, возможно замещенный пиразолил, возможно замещенный пирролил, возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный триазолил, возможно замещенный фуранил, возможно замещенный морфолинил, возможно замещенный дигидропиранил, возможно замещенный тетрагидропиранил, возможно замещенный пиридил, возможно замещенный пиримидинил или возможно замещенный пирролопиридил. Предпочтительно, заместители у R_2 выбраны из возможно замещенного C_1 - C_6 алкила, циано, гидроксид, карбоксила, амино, галогена, возможно замещенного алкилсульфинила и возможно замещенного алкилсульфонила; предпочтительно, C_1 - C_6 алкил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена. Число заместителей у R_2 может составлять 1-3.

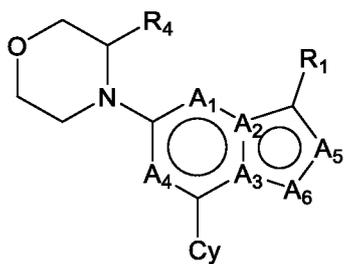
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, такой как метил. Предпочтительно, R_3 находится в R-конфигурации.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I R_1 представляет собой возможно замещенный алкилсульфонил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил или возможно замещенный гетероарил. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома

азота. Предпочтительно, заместители у алкилсульфонил, гетероциклической группы, циклоалкила, арила и гетероарила могут быть выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксигруппы, C₁-C₄алкокси и амино. Предпочтительно, число заместителей у R₁ может составлять 1-3. Более предпочтительно, R₁ представляет собой сульфонил, замещенный C₁-C₄алкилом; или пиразолил, пирролил или имидазолил, возможно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксигруппы, C₁-C₄алкокси и амино. В некоторых воплощениях R₁ представляет собой незамещенный пиразолил, незамещенный пирролил или незамещенный имидазолил.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы I изотопно-замещенное производное соединения формулы I представляет собой соединение, у которого один или несколько атомов водорода заменены одним или несколькими атомами D.

Одна из групп предпочтительных соединений по настоящему изобретению представлена соединениями формулы II:



II

или их стереоизомерами, таутомерами, N-оксидами, гидратами, изотопно-замещенными производными, сольватами или фармацевтически приемлемыми солями либо их смесями или их пролекарствами, где:

A₁-A₆, R₁ и R₄ являются такими, как определено в формуле I;

Cy представляет собой C₃-C₆циклоалкил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, -NR₈R₉, -NR₈(SO₂)R₆ или -N=(SO)R₆R₁₀, где каждый из указанных C₃-C₆циклоалкила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен; где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой водород, возможно замещенный C₁-C₁₀алкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил; или R₈ и R₉ вместе представляют собой возможно замещенную 4-7-членную циклическую аминогруппу, которая возможно содержит

один дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S; R_{10} представляет собой C_1 - C_4 алкил или, в случае $-N=(SO)R_6R_{10}$, R_6 и R_{10} вместе образуют 5-8-членный гетероциклоалкил.

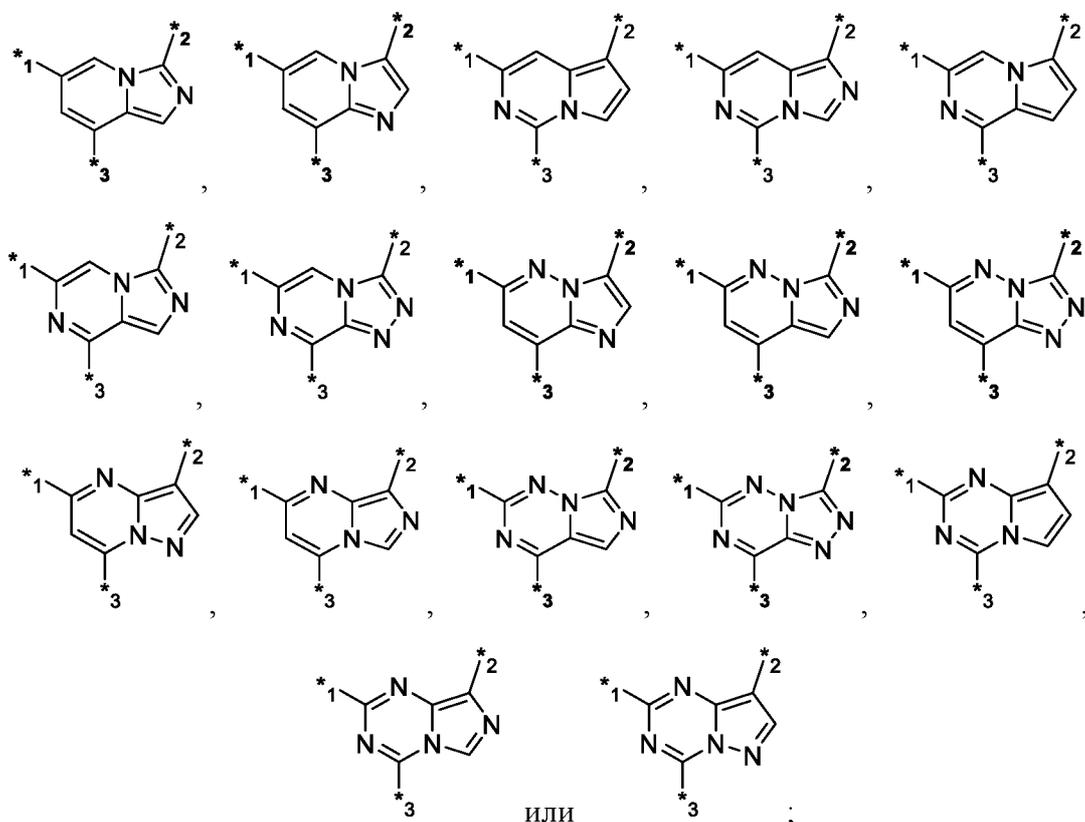
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II A_1 представляет собой N или CH. Предпочтительно, A_1 представляет собой N.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II один из A_2 и A_3 представляет собой N, а другой представляет собой C. Предпочтительно, в некоторых воплощениях A_2 в соединении формулы II представляет собой N, A_3 представляет собой C.

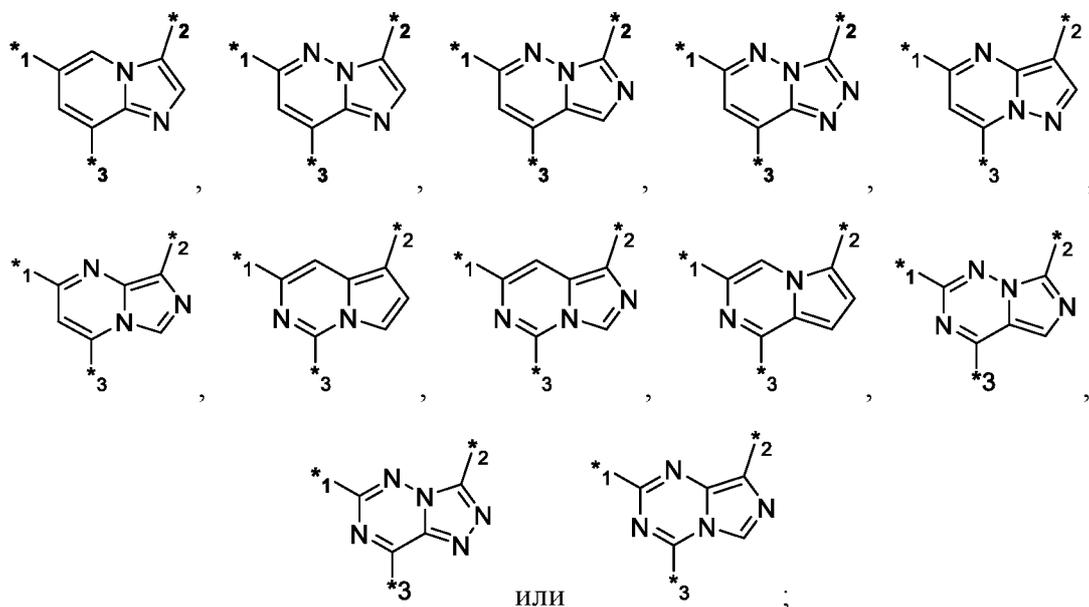
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II A_5 представляет собой N или CH. Предпочтительно, A_5 представляет собой N.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II R_5 представляет собой водород.

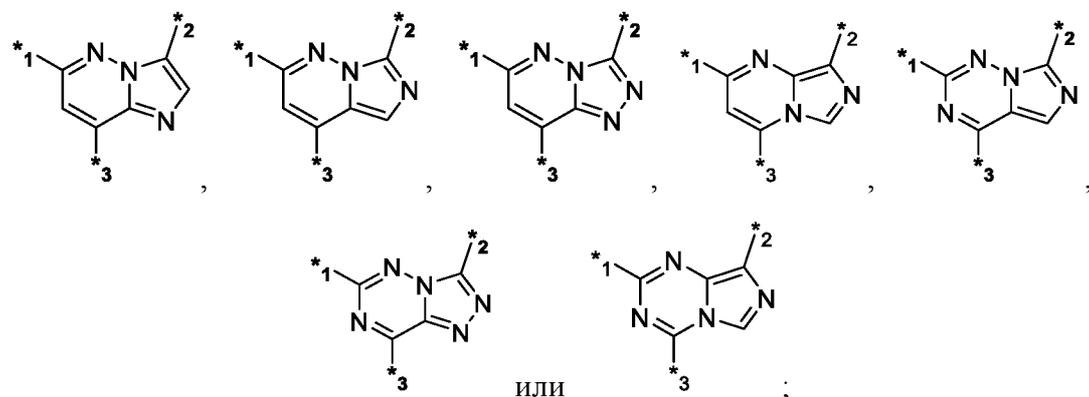
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A_2 и A_3 , представляет собой:



предпочтительно, пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A_2 и A_3 , представляет собой:



более предпочтительно, пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A_2 и A_3 , представляет собой:



где $*_1$, $*_2$ и $*_3$ означают место присоединения данной группы к морфолинилу, R_1 и R_2 в соединении формулы II, соответственно.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II Су представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, $-NR_8R_9$, $-NR_8(SO_2)R_6$ или $-N=(SO)R_6R_{10}$, где каждый из C_3 - C_6 циклоалкила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен; где каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой водород, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил или возможно замещенный фенил; R_{10} представляет собой C_1 - C_4 алкил, или R_6 и R_{10} в $-N=(SO)R_6R_{10}$ вместе с S, к которому они

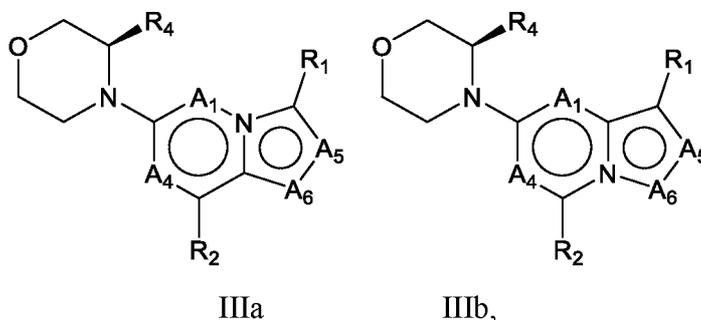
присоединены, могут образовывать 5-8-членный гетероциклоалкил. Предпочтительно, Су представляет собой возможно замещенный С₃-С₆циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенную гетероарильную группу. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Более предпочтительно, Су представляет собой возможно замещенный циклопропил, возможно замещенный фенил, возможно замещенный пиразолил, возможно замещенный пирролил, возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный триазолил, возможно замещенный фуранил, возможно замещенный пиридил, возможно замещенный пиримидинил, возможно замещенный морфолинил, возможно замещенный дигидропиранил, возможно замещенный тетрагидропиранил или возможно замещенный пирролопиридил. Предпочтительно, заместитель у Су выбран из возможно замещенного С₁-С₆алкила, циано, гидроксид, карбоксила, амина, галогена, возможно замещенного алкилсульфинила и возможно замещенного алкилсульфонилла. Число заместителей у Су может составлять 1-3. В некоторых воплощениях Су представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или более, предпочтительно 1, 2 или 3, С₁-С₆алкилами; предпочтительно, один или два атома N у пиразолила замещены С₁-С₆алкилом; предпочтительно, С₁-С₆алкил может быть дополнительно замещен одним или более, например 1-5, галогенами. В некоторых воплощениях Су представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного С₁-С₄алкила и С₁-С₄алкила, замещенного 1-3 галогенами.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II R₄ представляет собой С₁-С₄алкил, такой как метил. Предпочтительно, R₄ находится в R-конфигурации.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы II R₁ представляет собой возможно замещенный алкилсульфонил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил или возможно замещенный гетероарил. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Предпочтительно, заместители у алкилсульфонилла, арила, гетероциклической

группы, циклоалкила и гетероарила могут быть выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксиды, C₁-C₄алкокси и амино. Предпочтительно, число заместителей может составлять 1-3. Более предпочтительно, R₁ представляет собой сульфонил, замещенный C₁-C₄алкилом; или пиразолил, пирролил или имидазолил, возможно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксиды, C₁-C₄алкокси и амино. В некоторых воплощениях R₁ представляет собой незамещенный пиразолил, незамещенный пирролил или незамещенный имидазолил.

Одна из групп предпочтительных соединений по настоящему изобретению представлена соединениями формул IIIa и IIIb:



или их стереоизомерами, таутомерами, N-оксидами, гидратами, изотопно-замещенными производными, сольватами или фармацевтически приемлемыми солями либо их смесями или их пролекарствами, где A₁, A₄, A₅, A₆, R₁, R₂ и R₄ являются такими, как определено в формуле I или II.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb A₁ представляет собой N или CH. Предпочтительно, A₁ представляет собой N.

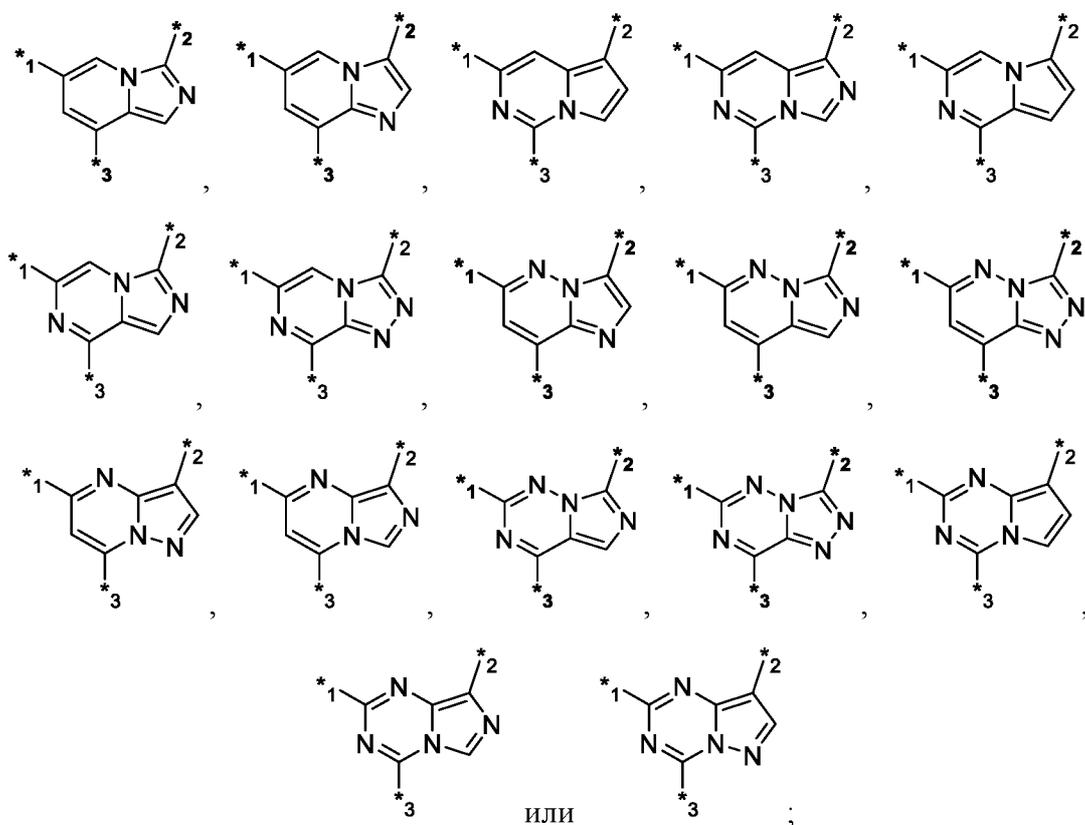
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb A₄ представляет собой N или CH. Предпочтительно, A₄ представляет собой CH.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb A₅ представляет собой N или CH. Предпочтительно, A₅ представляет собой N.

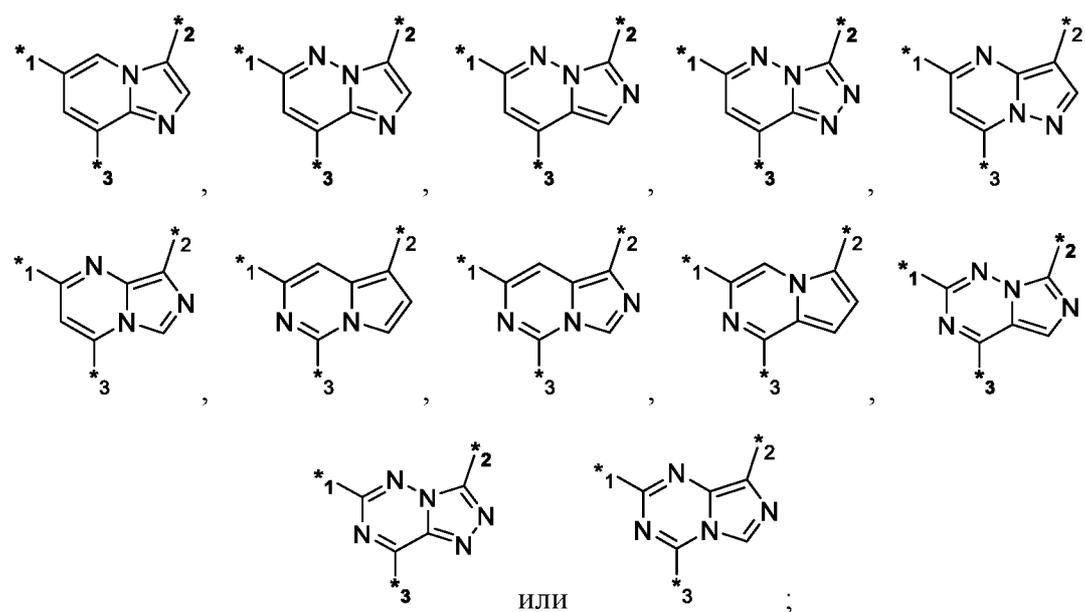
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb A₆ представляет собой N или CH. Предпочтительно, A₆ представляет собой CH.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений

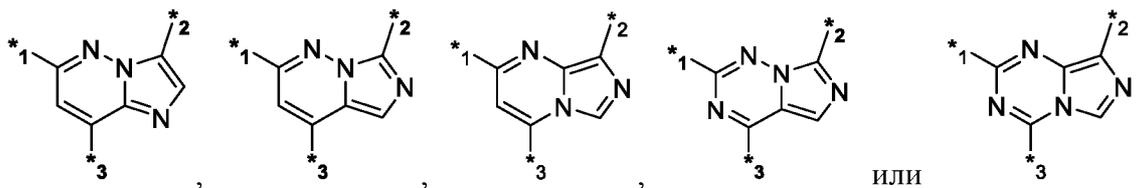
формул Ша и Шб пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий А₁, А₄, А₅ и А₆, представляет собой:



предпочтительно, пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий А₁, А₄, А₅ и А₆, представляет собой:



более предпочтительно, пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий А₁, А₄, А₅ и А₆, представляет собой:



где *₁, *₂ и *₃ означают место присоединения данной группы к морфолину, R₁ и R₂ в соединении формулы IIIa или IIIb, соответственно.

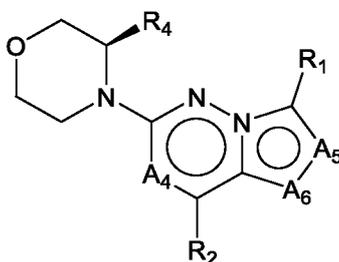
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb R₁ представляет собой возможно замещенный алкилсульфонил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил или возможно замещенный гетероарил. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Предпочтительно, заместители у гетероциклической группы, циклоалкила, арила и гетероарила могут быть выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксигруппы, C₁-C₄алкокси и аминогруппы. Предпочтительно, число заместителей у R₁ может составлять 1-3. Более предпочтительно, R₁ представляет собой сульфонила, замещенный C₁-C₄алкилом; или пирролил, имидазолил или пиразолил, возможно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксигруппы, C₁-C₄алкокси и аминогруппы. В некоторых воплощениях R₁ представляет собой незамещенный пиразолил, незамещенный пирролил или незамещенный имидазолил.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb R₂ представляет собой C₃-C₆циклоалкил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, -NR₈R₉, -NR₈(SO₂)R₆ или -N=(SO)R₆R₁₀, где каждый из указанных C₃-C₆циклоалкила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен; где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой водород, возможно замещенный C₁-C₆алкил, возможно замещенный C₃-C₆циклоалкил или возможно замещенный фенил; R₁₀ представляет собой C₁-C₄алкил или, в случае -N=(SO)R₆R₁₀, R₆ и R₁₀ вместе с S, к которому они присоединены, могут образовывать 5-8-членный гетероциклоалкил. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Предпочтительно, R₂ представляет собой

возможно замещенный C₃-C₆циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенную гетероциклическую группу; более предпочтительно, R₂ представляет собой возможно замещенный циклопропил, возможно замещенный фенил, возможно замещенный пиразолил, возможно замещенный пирролил, возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный триазолил, возможно замещенный фуранил, возможно замещенный пиридил, возможно замещенный пиримидинил, возможно замещенный морфолинил, возможно замещенный дигидропиранил, возможно замещенный тетрагидропиранил или возможно замещенный пирролопиридил. Предпочтительно, заместитель у R₂ выбран из возможно замещенного C₁-C₆алкила, циано, гидроксид, карбоксила, амина, галогена, возможно замещенного алкилсульфинила и возможно замещенного алкилсульфонилла. Число заместителей у R₂ может составлять 1-3. В некоторых воплощениях R₂ представляет собой пиразолил, возможно замещенный возможно замещенным C₁-C₆алкилом, и предпочтительно один или два кольцевых атома N у пиразолила замещены; предпочтительно, C₁-C₆алкил может быть дополнительно замещен одним или более, например 1-5, галогенами. В некоторых воплощениях R₂ представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, замещенного 1-3 галогенами.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул IIIa и IIIb R₄ представляет собой C₁-C₄ алкил, такой как метил.

Одна из групп предпочтительных соединений по настоящему изобретению представлена соединениями формулы IV:



IV,

или их стереоизомерами, таутомерами, N-оксидами, гидратами, изотопно-замещенными производными, сольватами или фармацевтически приемлемыми солями либо их смесями или их пролекарствами, где:

A₄, A₅, A₆, R₁, R₂ и R₄ являются такими, как определено в формуле I, II или IIIa

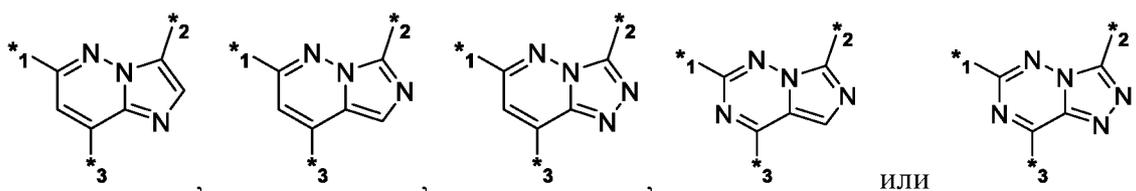
либо Шв.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV A₄ представляет собой N или СН. Предпочтительно, A₄ представляет собой СН.

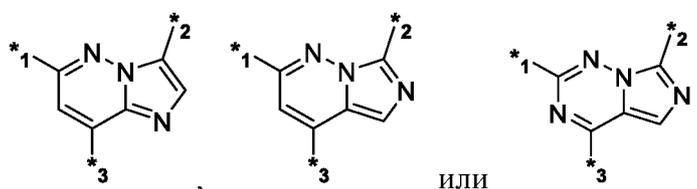
В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV A₅ представляет собой N или СН. Предпочтительно, A₅ представляет собой N.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV A₆ представляет собой N или СН. Предпочтительно, A₆ представляет собой СН.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A₄, A₅ и A₆, выбран из следующих групп:



предпочтительно,



где *₁, *₂ и *₃ означают место присоединения данной группы к морфолинилу, R₁ и R₂ в соединении формулы IV, соответственно.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV R₁ представляет собой возможно замещенный алкилсульфонил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил или возможно замещенный гетероарил. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Предпочтительно, заместители у алкилсульфонила, гетероциклической группы, арила и гетероарила могут быть выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидрокси, C₁-C₄алкокси и амино. Предпочтительно, число заместителей у R₁ может составлять 1-3. Более предпочтительно, R₁ представляет собой сульфонил,

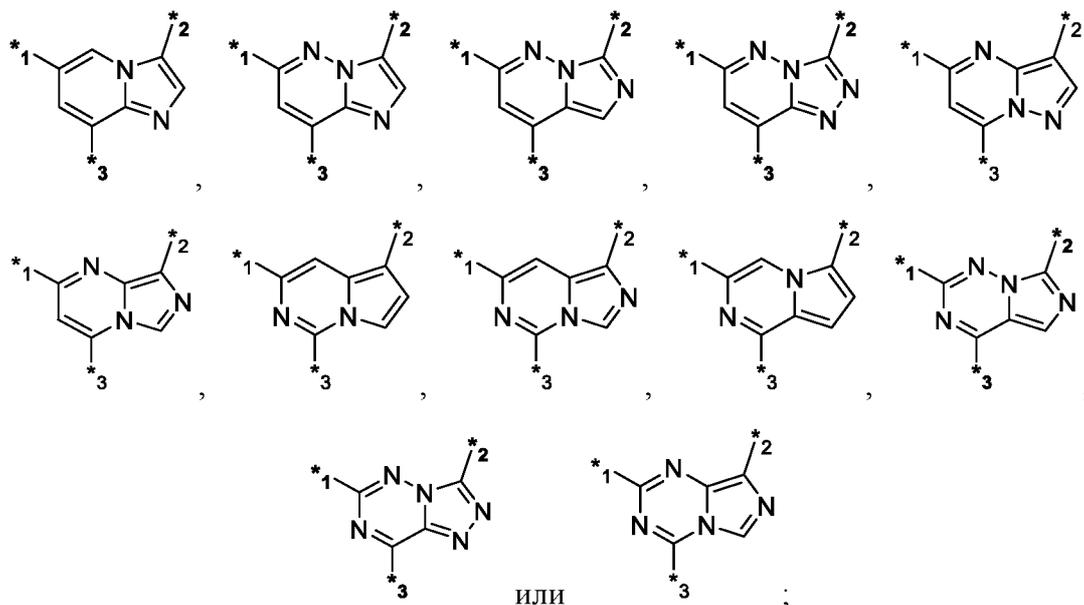
замещенный C₁-C₄алкилом; или пиразолил, пирролил или имидазолил, возможно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена, гидроксила, C₁-C₄алкокси и amino. В некоторых воплощениях R₁ представляет собой незамещенный пиразолил, незамещенный пирролил или незамещенный имидазолил.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV R₂ представляет собой C₃-C₆циклоалкил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, -NR₈R₉, -NR₈(SO₂)R₆ или -N=(SO)R₆R₁₀, где каждый из указанных C₃-C₆циклоалкила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен; где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой водород, возможно замещенный C₁-C₆алкил, возможно замещенный C₃-C₆циклоалкил или возможно замещенный фенил; R₁₀ представляет собой C₁-C₄алкил или, в случае -N=(SO)R₆R₁₀, R₆ и R₁₀ вместе с S, к которому они присоединены, могут образовывать 5-8-членный гетероциклоалкил. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно, 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. Предпочтительно, R₂ представляет собой возможно замещенный C₃-C₆циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенную гетероциклическую группу; более предпочтительно, R₂ представляет собой возможно замещенный циклопропил, возможно замещенный фенил, возможно замещенный пиразолил, возможно замещенный пирролил, возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный триазолил, возможно замещенный фуранил, возможно замещенный пиридил, возможно замещенный пиримидинил, возможно замещенный морфолинил, возможно замещенный дигидропиранил, возможно замещенный тетрагидропиранил или возможно замещенный пирролопиридил. Предпочтительно, заместитель у R₂ выбран из группы, состоящей из возможно замещенного C₁-C₆алкила, циано, гидрокси, карбоксила, amino, галогена, возможно замещенного алкилсульфинила и возможно замещенного алкилсульфонила. Число заместителей может составлять 1-3. В некоторых воплощениях R₂ представляет собой пиразолил, возможно замещенный возможно замещенным C₁-C₆алкилом, и предпочтительно один или два кольцевых атома N у пиразолила замещены; предпочтительно, C₁-C₆алкил может быть дополнительно замещен одним или более, например 1-5, галогенами. В

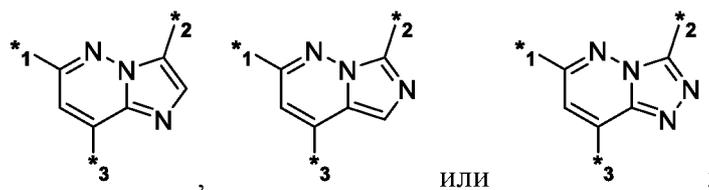
некоторых воплощениях R_2 представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, замещенного 1-3 галогенами.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединения формулы IV R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, такой как метил.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений соединений формул I, II, IIIa, IIIb и IV пента-конденсированный гекса-гетероарил представляет собой:



предпочтительно,



R_1 выбран из группы, состоящей из: алкилсульфонила; гетероарила (предпочтительно, пиразолила, пирролила и имидазолила), который возможно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкокси и amino; арила, который возможно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкокси и amino; гетероциклической группы, которая возможно замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкокси и amino; и циклоалкила, который возможно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкокси и amino;

предпочтительно, R_1 представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил и имидазолил), который возможно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкокси и amino, или алкилсульфонил;

R_2 или S_y представляет собой возможно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенную гетероарильную группу; более предпочтительно, R_2 или S_y представляет собой возможно замещенный циклопропил, возможно замещенный фенил, возможно замещенный пиразолил, возможно замещенный пирролил, возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный триазолил, возможно замещенный фуранил, возможно замещенный морфолинил, возможно замещенный дигидропиранил, возможно замещенный тетрагидропиранил, возможно замещенный пиридил, возможно замещенный пиримидинил или возможно замещенный пирролопиридил; предпочтительно, заместитель у R_2 или S_y выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, циано, алкилсульфинила, галогена, гидрокси, карбоксила, amino и алкилсульфонила, и, предпочтительно, число заместителей может составлять 1-3; более предпочтительно, R_2 или S_y представляет собой пиразолил, возможно замещенный незамещенным C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_6 алкилом, замещенным 1-3 галогенами, и предпочтительно один или два кольцевых атома N у пиразолила замещены;

R_3 представляет собой H; и

R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, предпочтительно метил.

В одном или более чем одном из предпочтительных воплощений соединений формулы I A_1 представляет собой N, A_2 представляет собой N, A_3 представляет собой C, A_4 представляет собой CR_5 , A_5 представляет собой CR_5 , A_6 представляет собой N; R_1 представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил и имидазолил), возможно замещенный 1-2 C_1 - C_4 алкилами, такой как пиразолил, возможно замещенный C_1 - C_3 алкилом; R_2 представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пиридинил, пирролопиридинил и имидазолил), возможно замещенный одним или двумя C_1 - C_4 алкилами, арил (предпочтительно, фенил), возможно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкилсульфонила и галогена, или гетероциклическую группу (предпочтительно, морфолинильную), возможно замещенную одним или двумя C_1 - C_4 алкилами, такую как 2,6-ди C_1 - C_4 алкил-морфолинил; один из R_3 и R_4 представляет собой H, другой представляет собой C_1 -

C₄алкил; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, предпочтительно H.

В одном или более чем одном из предпочтительных воплощений соединений формулы I A₁ представляет собой N, A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой C, A₄ представляет собой CR₅, A₅ представляет собой N, A₆ представляет собой CR₅; R₁ представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил и имидазолил; более предпочтительно, пиразолил), возможно замещенный 1-2 C₁-C₄алкилами, такой как пиразолил, возможно замещенный C₁-C₃алкилом; R₂ представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил, пиридинил, пирролопиридинил, пиримидинил, триазолил и имидазолил), возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкилсульфонила, C₁-C₄алкилсульфинила, C₁-C₄алкила, возможно замещенного одним-тремя атомами галогена, арил (предпочтительно, фенил), возможно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, -CN, C₁-C₄алкилсульфонила и галогена, или гетероциклическую группу (предпочтительно, морфолинильную, дигидропиранильную и тетрагидропиранильную), возможно замещенную одним или двумя C₁-C₄алкилами; R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄алкила; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, предпочтительно H.

В одном или более чем одном из предпочтительных воплощений соединений формулы I A₁ представляет собой N, A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой C, A₄ представляет собой CR₅, A₅ представляет собой N, A₆ представляет собой CR₅; R₁ представляет собой пиразолил, возможно замещенный C₁-C₃алкилом; R₂ представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, замещенного одним-тремя атомами галогена; R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄алкила; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, предпочтительно, H. В других предпочтительных воплощениях R₂ представляет собой пиразолил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, замещенного одним-тремя атомами галогена, при этом самое большее один из атомов азота пиразолила замещен заместителем; предпочтительно, замещен один атом азота пиразолила. В других или альтернативных воплощениях один из R₃ и R₄ представляет собой H, а другой

представляет собой метил.

В одном или более чем одном из предпочтительных воплощений соединений формулы I A_1 и A_4 - A_6 независимо представляют собой N или CR_5 ; A_2 и A_3 независимо представляют собой C или N; R_1 представляет собой пиразолил, возможно замещенный C_1 - C_3 алкилом; R_2 представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, замещенного одним-тремя атомами галогена; R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 алкила; и каждый R_5 независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; предпочтительно, H.

В одном или более чем одном из вышеупомянутых воплощений предпочтительные соединения формулы I включают, без ограничения:

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)морфолин (пример 1);

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 2);

(R)-3-метил-4-(8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 3);

(R)-3-метил-4-(8-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 4);

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 5);

(R)-3-метил-4-(8-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 6);

(R)-3-метил-4-(8-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 7);

(R)-3-метил-4-(8-(2-фторфенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 8);

(R)-3-метил-4-(8-морфолинил-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 9);

(2S,6R)-2,6-диметил-4-(6-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин (пример 10);

4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 11);

- 4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 12);
- (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 13);
- (R)-3-метил-4-(3-(1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 14);
- (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолин (пример 15);
- (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин (пример 16);
- (R)-3-метил-4-(5-(метилсульфонил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирроло[1,2-c]пиримидин-3-ил)морфолин (пример 17);
- (R)-3-метил-4-(1-(метилсульфонил)-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,5-c]пиримидин-7-ил)морфолин (пример 18);
- (R)-3-метил-4-(6-(метилсульфонил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирроло[1,2-a]пиразин-3-ил)морфолин (пример 19);
- (R)-3-метил-4-(3-(метилсульфонил)-8-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-6-ил)морфолин (пример 20);
- (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиррол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 21);
- (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиррол-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 22);
- (R)-4-(7-(1H-имидазол-4-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 23);
- (R)-3-метил-4-(4-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 24);
- (R)-4-(4-(2-фторфенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 25);
- (R)-4-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 26);
- (R)-4-(4,7-ди(1H-пиразол-5-ил)имидазол[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 27);
- (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-

а)пиримидин-2-ил)морфолин (пример 28);

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)морфолин (пример 29);

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,2,4]триазин-6-ил)морфолин (пример 30);

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-a][1,3,5]триазин-2-ил)морфолин (пример 31);

(R)-4-(4-циклопропил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 32);

(S)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 33);

(3R,5R)-3,5-диметил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 34);

(R)-3-метил-4-(4-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 35);

(R)-4-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 36);

(R)-4-(4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 37);

(R)-3-метил-4-(4-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 38);

(R)-3-метил-4-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 39);

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(*o*-толил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 40);

(R)-4-(4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 41);

(R)-3-метил-4-(4-(2-метилпиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 42);

(R)-4-(4-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 43);

(R)-3-метил-4-(4-(4-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 44);

(R)-3-метил-4-(4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 45);

(R)-3-метил-4-(4-морфолино-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 46);

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 47);

(R)-3-метил-4-(4-(2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 48);

(R)-3-метил-4-(4-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 49);

(3R)-3-метил-4-(4-(2-метил-6-(метилсульфинил)пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 50);

(R)-3-метил-4-(4-(3-метилпиридин-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 51);

(R)-3-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)бензонитрил (пример 52);

(R)-4-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 53);

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 54);

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 55);

(R)-4-(4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 56);

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (пример 57);

(R)-4-(4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 58);

(R)-4-(4-(1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 59);

(R)-4-(4-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 60);

(R)-4-(4-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-

b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 61);

(R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-

b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 62);

(R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-

b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин (пример 63);

или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их смеси.

Следует понимать, что в настоящем изобретении A₁-A₆ должны быть выбраны таким образом, чтобы полученное кольцо соответствовало теории валентных связей.

Термин “водород (H)”, использованный в данном описании, включает в себя его изотопы D и T.

Термин “алкил”, использованный в данном описании, относится к алкилу как таковому или к радикалу с прямой или разветвленной цепью из атомов углерода в количестве до 10 включительно. Подходящие алкильные группы включают прямоцепочечные или разветвленные C₁-C₁₀алкильные группы, предпочтительно C₁-C₆алкильные группы. В некоторых воплощениях алкил представляет собой C₁-C₄алкил. Типичные C₁-C₁₀алкильные группы включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, *трет*-бутильную, 3-пентильную, гексильную и октильную группы, которые возможно могут быть замещены.

Термин “алкенил”, использованный в данном описании, относится к радикалу с прямой или разветвленной цепью из 2-10 атомов углерода, если только длина цепи этим ограничена, при этом между двумя атомами углерода в цепи имеется по меньшей мере одна двойная связь; предпочтительно, к C₂-C₆алкенилу. Типичные алкенильные группы включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил.

Термин “алкинил”, использованный в данном описании, относится к радикалу с прямой или разветвленной цепью из 2-10 атомов углерода, если только длина цепи этим ограничена, при этом между двумя атомами углерода в цепи имеется по меньшей мере одна тройная связь; предпочтительно к C₂-C₆алкинилу. Типичные алкинильные группы включают этинил, 1-пропинил, 1-метил-2-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил и 2-бутинил.

Подходящие алкоксигруппы включают замещенные кислородом вышеупомянутые C₁-C₁₀алкильные группы, предпочтительно C₁-C₆алкильные группы

или С₁-С₄алкильные группы; например, метокси, этокси и так далее. Алкил в алкоксигруппах возможно может быть замещен. Заместители для алкоксигрупп включают, без ограничения, галоген, морфолино, amino (в том числе алкиламино и диалкиламино) и карбоксигруппу (в том числе ее сложные эфиры).

Подходящие алкилтиогруппы включают замещенные серой вышеупомянутые С₁-С₁₀алкильные группы, предпочтительно С₁-С₆алкильные группы. Алкил в алкилтиогруппах возможно может быть замещен. Также включены сульфоксиды и сульфоны таких алкилтиогрупп.

Подходящие аминогруппы и возможно замещенные аминогруппы включают -NH₂, -NHR₈ и -NR₈R₉, где каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой водород, возможно замещенный С₁-С₁₀алкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил; или R₈ и R₉ вместе с N, к которому они присоединены, образуют возможно замещенную 4-7-членную циклическую аминогруппу, которая возможно содержит один или более (например, 2, 3) дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S.

Термин “арил”, использованный в данном описании, сам по себе или как часть другой группы, относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим ароматическим группам, содержащим 6-14 атомов углерода. Арил может быть замещен одним или более заместителями, описанными в настоящей заявке.

Подходящие арильные группы включают С₆-С₁₄арильные группы, предпочтительно С₆-С₁₀арильные группы. Типичные С₆-С₁₄арильные группы включают фенил, нафтил, фенантрин, антрацил, инденил, азулил, бифенил, бифенилен и флуоренил.

Термин “карбоцикл (карбоциклическая группа)”, использованный в данном описании, включает в себя циклоалкильные и частично насыщенные карбоциклические группы. Подходящими циклоалкильными группами являются С₃-С₈циклоалкильные группы. Типичные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Карбоциклическая группа может быть замещена одним или более заместителями, описанными в настоящей заявке.

Подходящие частично насыщенные карбоциклические группы включают циклоалкенильные группы, такие как С₃-С₈циклоалкенильные группы; например, циклопентенил, циклогептенил и циклооктенил.

Подходящие атомы галогена или группы галогена включают фтор, хлор, бром и

иод.

Подходящими группами ациламино (ациламидо) являются любые C₁-C₆ацильные (алканоильные), соединенные с азотом аминогруппы; например, ацетамино, пропионамидо, бутаноиламидо, пентаноиламидо и гексаноиламидо, а также арил-замещенные C₁-C₆ациламиногруппы; например, бензоиламидо. Подходящие ацильные группы включают C₁-C₆ацильные группы, такие как ацетил. Ацил возможно может быть замещен группой, выбранной из арила и галогена, при этом арил возможно может быть замещен. Если ацил замещен галогеном, то число галогеновых заместителей может находиться в диапазоне 1-5. Примеры замещенных ацилов включают хлорацетил и пентафторбензоил.

Подходящими ацилоксигруппами являются любые C₁-C₆ацильные (алканоильные), соединенные с кислородом (-O-); например, формилокси, ацетокси, пропионоилокси, бутаноилокси, пентаноилокси и гексаноилокси.

Термин “гетероцикл (гетероциклическая группа)”, использованный в данном описании, относится к насыщенной или частично насыщенной 3-7-членной моноциклической или 7-10-членной бициклической кольцевой системе, которая состоит из атомов углерода и одного-четырех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, при этом гетероатомы азота и/или серы возможно могут быть окислены, и азот возможно может быть кватернизован; данный термин также включает в себя любую бициклическую кольцевую систему, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероцикл может быть замещен по атому углерода или атому азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Гетероциклическая группа может быть замещена одним или более заместителями, описанными в данной заявке.

Подходящие насыщенные или частично насыщенные гетероциклические группы включают тетрагидрофуранил, пиранил, пиперидинил, пиперазинил, 1,4-дiazепанил, пирролидинил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, изохроманил, хроманил, пиразолидинил, пиразолинил, тетрагидроизохинолинил, тетроноил и тетрамоил, которые возможно могут быть замещены одним или более заместителями, описанными в данной заявке.

Термин “гетероарил (гетероароматическое кольцо)”, использованный в данном описании, относится к группе, имеющей 5-14 кольцевых атомов, при этом 6, 10 или 14 π -электронов являются общими в циклической структуре. Кольцевыми атомами

являются атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранные из атомов кислорода, азота и серы. Гетероарил возможно может быть замещен одним или более заместителями, описанными в данной заявке.

Подходящие гетероарильные группы включают тиенил (тиофенил), бензо[d]изотиазол-3-ил, бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантренил, фурил (фуранил), пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантил, феноксантиинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил (пиридинил, в том числе, без ограничения, 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил), пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолил, индазолил, пуридил, 4Н-хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хинозалинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил, изоксазолил, фуразанил, феноксазинил, 1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион, 7-амино-изокумарин, пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он, тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил, бензоизоксазолил, такой как 1,2-бензоизоксазол-3-ил, бензимидазолил, 2-оксиндолил, триадазолил, 2-оксобензимидазолил, имидазопиридазинил, имидазопиридил, триазолопиридазинил, пиразолопиримидинил, пирролопиримидинил, пирролопиридил, пирролопиразинил или триазолопиразинил. Если гетероарильная группа содержит атом азота в кольце, то такой атом азота может быть в форме N-оксида; например, в пиридил-N-оксиде, пиразинил-N-оксиде и пиримидинил-N-оксиде.

В настоящем изобретении, если не описано иным образом, при наличии замещения C₁-C₁₀алкил, циклоалкил, гетероциклический алкил, алкокси, гетероциклический алкокси, алкенил, гетероциклический алкенил, алкинил, аминоксид, ациламино, ацилокси, карбоксил, гидроксид, тиол, алкилтио, сульфонил, сульфинил, силил, фосфокарбоксил, фосфонил, карбоциклическая группа, гетероциклическая группа, арил или гетероарил, описанные в любом воплощении, могут быть замещены одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксила, аминоксид, нитро, циано, C₁-C₆ациламино, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, арилокси, алкилтио, C₁-C₆алкила, C₁-C₆ацила, C₆-C₁₀арила, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гетероциклической группы, гетероарила, метилendiокси, уреидо, тиола, азидо, карбонила, алкилсульфонила, аминосульфонила, диалкиламиносульфонила и алкилсульфинила и тому подобного. Сам заместитель также может быть возможно замещен. Предпочтительные заместители

включают, без ограничения, галоген, гидроксильная, карбоксильная, амино-, C₁-C₆ациламино-, C₁-C₆ацилокси-, C₁-C₆алкокси-, C₁-C₆алкил-, C₁-C₆ацил- и алкилсульфонил-.

Следует понимать, что в каждом воплощении, когда заместитель представляет собой гетероциклическую группу, арил или гетероарил, их число обычно равно 1.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, в том числе оптических изомеров. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры и рацемические смеси таких стереоизомеров, а также индивидуальные энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии с методами, хорошо известными специалисту средней квалификации в данной области техники.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических и органических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат, цитрат, лактат, тартрат, малеат, фумарат, манделат и оксалат; и соли неорганических и органических оснований, образованные при взаимодействии с такими основаниями, как гидроксид натрия, трис(гидроксиметил)аминометан (трис, трометамин) и N-метилглюкамин.

Примеры пролекарств соединений по изобретению включают простые эфиры соединений, содержащих карбоновую кислоту (например, полученные путем конденсации с C₁-C₄спиртом в соответствии с методами, известными в данной области техники); сложные эфиры гидроксильных соединений (например, полученные путем конденсации с C₁-C₄карбоновой кислотой, C₃-C₆дидикислотой или их ангидридом, таким как ангидрид янтарной кислоты и ангидрид фумаровой кислоты, в соответствии с методами, известными в данной области техники); имины аминоксодержащих соединений (например, полученные путем конденсации с C₁-C₄альдегидом или кетоном в соответствии с методами, известными в данной области техники); карбаматы аминоксодержащих соединений, такие как описанные Leu, *et al.* (*J. Med. Chem.*, 42: 3623-3628 (1999)) и Greenwald, *et al.* (*J. Med. Chem.*, 42: 3657-3667 (1999)); и ацетали и кетали спиртосодержащих соединений (например, полученные путем конденсации с простым хлорметилметиловым эфиром или простым хлорметилэтиловым эфиром в соответствии с методами, известными в данной области техники).

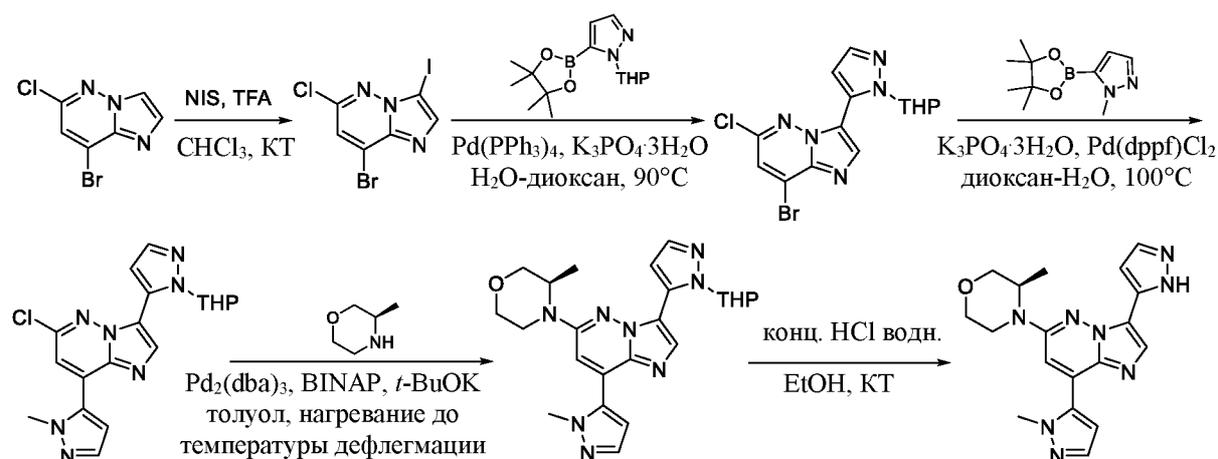
Настоящее изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей. Изотопные варианты соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически

приемлемых солей определяют как варианты, в которых по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий тот же атомный номер, однако его атомная масса отличается от атомной массы чаще всего встречающейся в природе. Изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, включают, но не ограничиваются этим, H, C, N и O; например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I . Подходящие изотопные варианты соединений или их фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению могут быть получены традиционными методами с использованием соответствующих изотопных вариантов подходящих реагентов.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, или новых способов по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к новым способам получения этих новых соединений формулы I, II, IIIa, IIIb или IV, как показано на схемах 1-7. Конкретно, соединения по настоящему изобретению, имеющие формулу I, могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 1. 6-Хлор-8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин, N-иодсукцинимид и трифторуксусную кислоту в хлороформе подвергали взаимодействию при комнатной температуре, получая 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин. 8-Бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин и пинаколовый эфир 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты подвергали взаимодействию в смеси растворителей из диоксана и воды при нагревании в условиях катализа с использованием тригидрата фосфата калия и тетратрифенилфосфинпалладия, получая 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. 8-Бром-6-хлор-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и пинаколовый эфир 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты подвергали взаимодействию в смеси растворителей из диоксана и воды при нагревании в условиях катализа с использованием тригидрата фосфата калия и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия, получая 6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. 6-Хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и (R)-3-метилморфолин подвергали взаимодействию в толуоле при нагревании в условиях катализа с использованием *трет*-бутоксид натрия и трис(добензилиденацетон)дипалладия, получая (3R)-3-метил-

4-(8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолин. (3*R*)-3-Метил-4-(8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолин и концентрированную соляную кислоту в этаноле подвергали взаимодействию при комнатной температуре, получая целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолин.

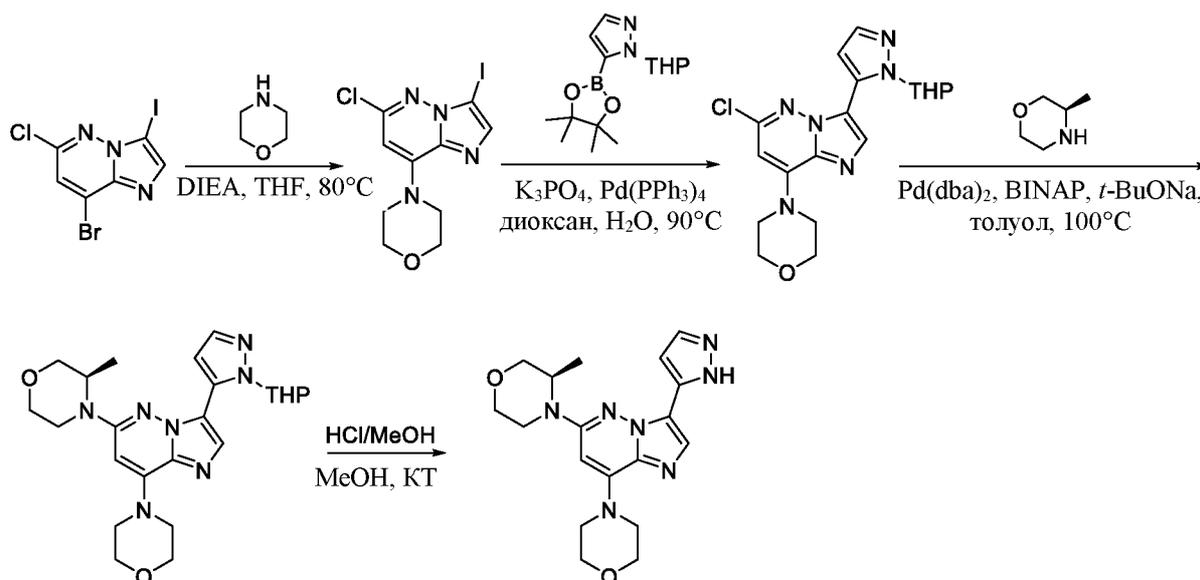
Схема 1



Другие родственные соединения могут быть получены аналогичным образом. Например, путем замены пинаколявого эфира 1-метил-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты на пинаколявый эфир 1-метил-1Н-имидазол-5-бороновой кислоты получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолин; путем замены 6-хлор-8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазина на 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)морфолин; путем замены пинаколявого эфира 1-метил-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты на пинаколявый эфир 6-метилпиридин-3-бороновой кислоты получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолин; путем замены пинаколявого эфира 1-метил-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты на пинаколявый эфир 4-(метилсульфонил)фенилбороновой кислоты получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолин.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 2. 8-Бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин, морфолин и диизопропилэтиламин (DIEA) подвергали взаимодействию в тетрагидрофуране (THF) при нагревании, получая 4-(6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин. 4-(6-Хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин, пинаколовый эфир 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) и водный раствор K_3PO_4 подвергали взаимодействию в диоксане при нагревании, получая 4-(6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин. 4-(6-Хлор-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин, (R)-3-метилморфолин, *t*-BuONa, бис(добензилиденацетон)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) и бинафтилдифенилфосфор подвергали взаимодействию в толуоле при нагревании, получая (3R)-3-метил-4-(8-морфолин-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин. (3R)-3-Метил-4-(8-морфолин-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин и раствор HCl в метаноле подвергали взаимодействию в метаноле при комнатной температуре, получая целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-морфолинил-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин.

Схема 2

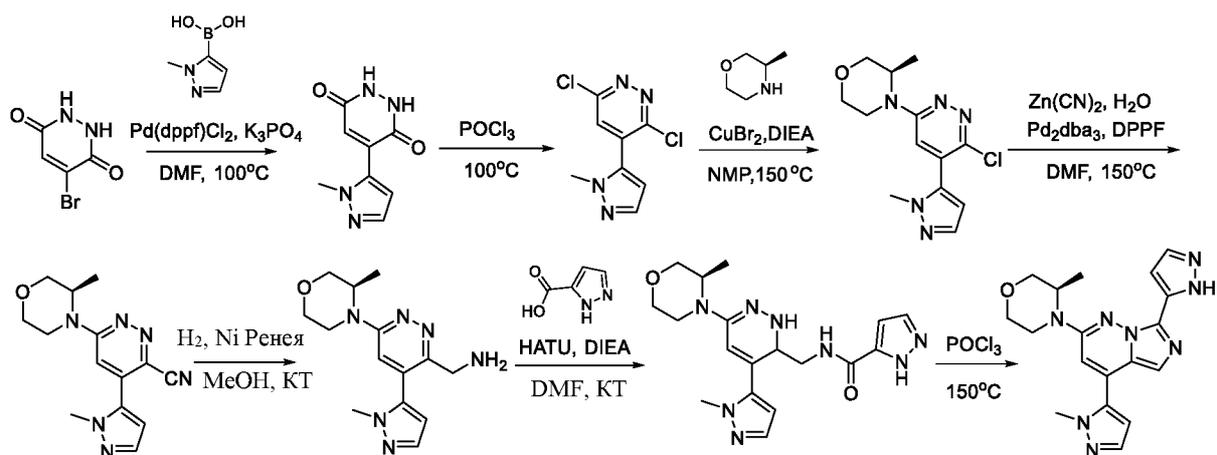


Другие родственные соединения могут быть получены аналогичным образом. Например, путем замены морфолина на (2S,6R)-2,6-диметилморфолин получали

целевое соединение (2S,6R)-2,6-диметил-4-(6-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 3. 4-Бром-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион, (1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту, водный раствор фосфата калия и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) в N,N-диметилформамиде (DMF) подвергали взаимодействию при нагревании, получая 4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион. 4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион и оксихлорид фосфора подвергали взаимодействию при нагревании, получая 3,6-дихлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин. 3,6-Дихлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин и (R)-3-метилморфолин подвергали взаимодействию в N-метилпирролидоне в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) и CuBr при нагревании, получая (R)-4-(6-хлор-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолин. (R)-4-(6-Хлор-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолин и $\text{Zn}(\text{CN})_2$ в условиях катализа с использованием [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (DPPF) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) подвергали взаимодействию в DMF и небольшом количестве воды при нагревании, получая (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолинил)пиридазин-3-карбонитрил. (R)-4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолинил)пиридазин-3-карбонитрил подвергали взаимодействию в атмосфере водорода в условиях катализа с использованием Ni Ренея при комнатной температуре, получая (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолинил)пиридазин-3-ил)метиламин. (R)-4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолинил)пиридазин-3-ил)метиламин и 1H-пиразол-5-карбоновую кислоту подвергали взаимодействию в DMF в присутствии гексафторфосфата 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU) и DIEA при комнатной температуре, получая N-((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((R)-3-метилморфолинил)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. N-((4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((R)-3-метилморфолинил)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид подвергали взаимодействию с POCl_3 при нагревании, получая целевое соединение (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин.

Схема 3

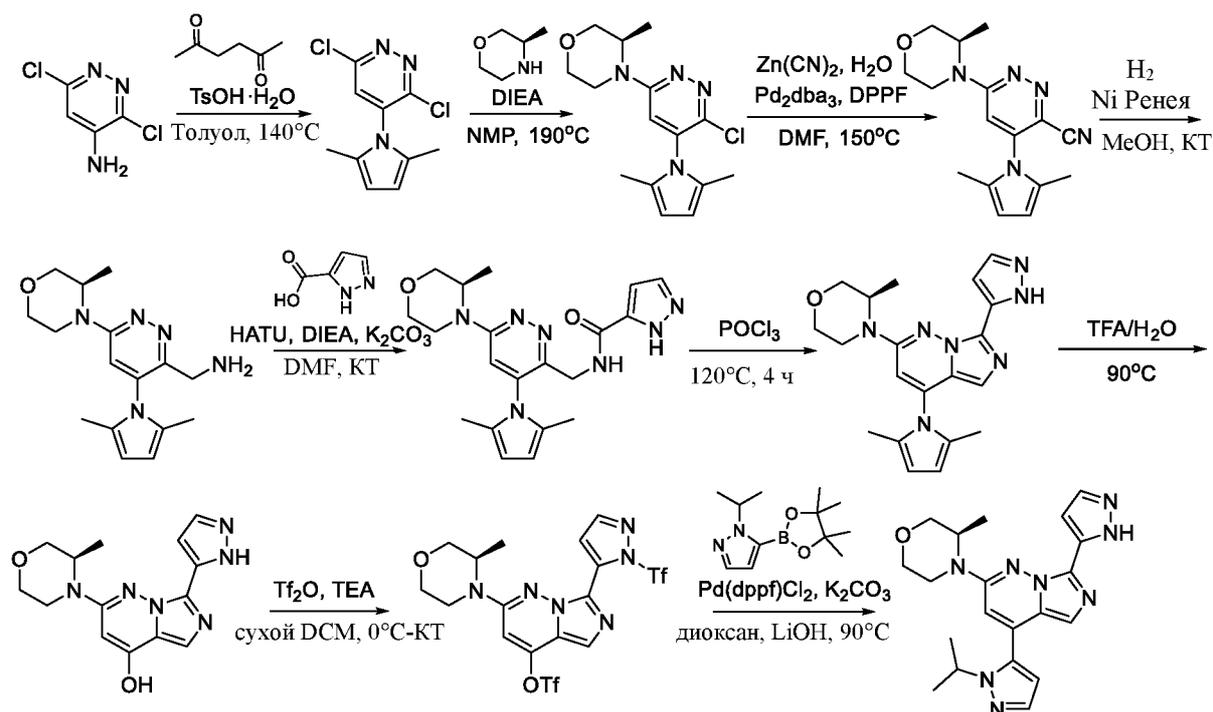


Другие родственные соединения могут быть получены с использованием аналогичных способов. Например, путем замены морфолина на (R)-3-метилморфолин получали целевое соединение 4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолин; путем замены 1H-пиразол-5-карбоновой кислоты на 1H-пиррол-3-карбоновую кислоту получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиррол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин; путем замены 1H-пиразол-5-карбоновой кислоты на 1H-имидазол-4-карбоновую кислоту получали целевое соединение (R)-4-(7-(1H-имидазол-4-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин; путем замены (1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты на (6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(4-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин; путем замены (1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты на (2-фторфенил)бороновую кислоту получали целевое соединение (R)-4-(4-(2-фторфенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 4. В результате взаимодействия 3,6-дихлорпиридазин-4-амин, гексан-2,5-диона и TsOH·H₂O в толуоле при нагревании получали 3,6-дихлор-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазин. В результате взаимодействия 3,6-дихлор-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазина, (R)-3-метилморфолина и DIEA в 1-метил-2-пирролидиноне (NMP) при нагревании получали (R)-4-(6-хлор-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолин. В результате взаимодействия (R)-4-(6-хлор-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазин-3-

ил)-3-метилморфолина, $Zn(CN)_2$, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (DPPF), $Pd_2(dba)_3$ и воды в DMF при нагревании получали (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрил. В результате взаимодействия (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила, H_2 и Ni Ренея в MeOH при комнатной температуре получали (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамин. (R)-4-(2,5-Диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамин, 1H-пиразол-5-карбоновую кислоту, HATU и DIEA в DMF подвергали взаимодействию при комнатной температуре, затем добавляли K_2CO_3 и в смеси осуществляли взаимодействие при комнатной температуре, получая (R)-N-((4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. В результате взаимодействия (R)-N-((4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид с $POCl_3$ при нагревании получали (R)-4-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин. В результате взаимодействия (R)-4-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина со смесью трифторуксусная кислота (TFA)/ H_2O при нагревании получали (R)-2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ол. (R)-2-(3-Метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ол и триэтиламин (TEA) в сухом дихлорметане (DCM) подвергали взаимодействию при $0^\circ C$, затем добавляли Tf_2O и в смеси осуществляли взаимодействие при температуре от $0^\circ C$ до комнатной температуры (КТ), получая (R)-2-(3-метилморфолино)-7-(1-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил-трифторметансульфонат. (R)-2-(3-Метилморфолино)-7-(1-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил-трифторметансульфонат, 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол, K_2CO_3 и $Pd(dppf)Cl_2$ в диоксане подвергали взаимодействию при нагревании, затем добавляли водн. раствор LiOH и в смеси осуществляли взаимодействие при комнатной температуре, получая целевое соединение (R)-4-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин.

Схема 4

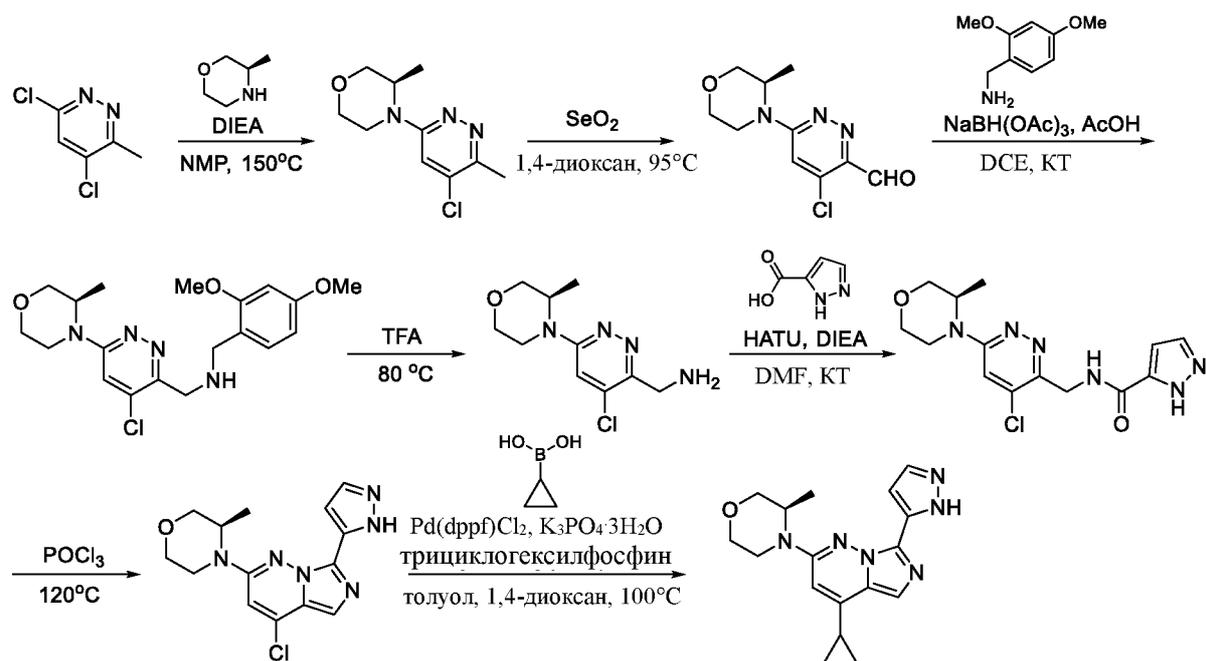


Другие родственные соединения могут быть получены с использованием аналогичных способов. Например, путем замены 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола на 4,4,5,5-тетраметил-2-(*o*-толил)-1,3,2-диоксаборолан получали целевое соединение (R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(*o*-толил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин; путем замены 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола на 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин получали целевое соединение (R)-4-(4-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин; путем замены 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола на 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)морфолин; путем замены 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола на 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин получали целевое соединение (R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 5. В результате взаимодействия 4,6-дихлор-

3-метилпиридазина, (R)-3-метилморфолина и DIEA в метил-2-пирролидиноне (NMP) при нагревании получали (R)-4-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)-3-метилморфолин. В результате взаимодействия (R)-4-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)-3-метилморфолина и SeO_2 в 1,4-диоксане при нагревании получали (R)-4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбальдегид. (R)-4-Хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбальдегид, (2,4-диметоксифенил)метанамин и AcOH в 1,1-дихлорэтане (DCE) подвергали взаимодействию при комнатной температуре, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и в смеси осуществляли взаимодействие при комнатной температуре, получая (R)-1-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)метанамин. В результате взаимодействия (R)-1-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)метанамина с TFA при нагревании получали (R)-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамин. В результате взаимодействия (R)-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина и 1H-пиразол-5-карбоновой кислоты в присутствии HATU и DIEA в DMF при комнатной температуре получали N-((4-хлор-6-((R)-3-метилморфолино)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. В результате взаимодействия N-((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((R)-3-метилморфолино)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид с POCl_3 при нагревании получали (R)-4-(4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин. В результате взаимодействия (R)-4-(4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина, циклопропилбороновой кислоты, $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в присутствии катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и трициклогексилфосфина в смеси растворителей из 1,4-диоксана и толуола при нагревании получали целевое соединение (R)-4-(4-циклопропил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин.

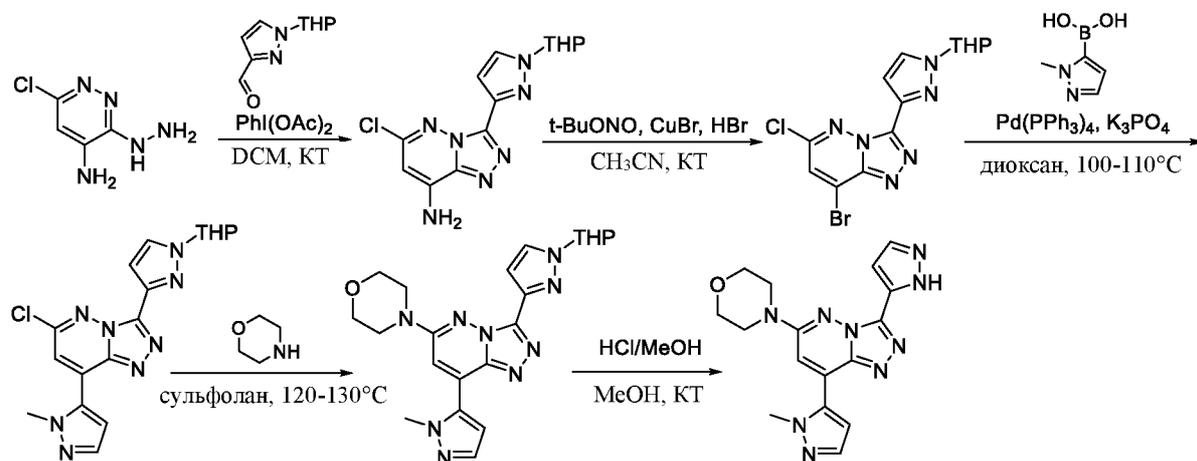
Схема 5



Соединения по настоящему изобретению могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 6. 1-Тетрагидропиран-2-илпиразол-3-карбальдегид, 6-хлор-3-гидразинопиримидин-4-амин и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ подвергали взаимодействию в DCM при комнатной температуре, получая 6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиримидин-8-амин. 6-Хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиримидин-8-амин, NBr и $t\text{-BuONO}$ подвергали взаимодействию в CH_3CN при 0°C , затем добавляли CuBr и в смеси осуществляли взаимодействие при комнатной температуре, получая 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиримидин. В результате нагревания реакционной смеси, содержащей 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиримидин, (2-метилпиразол-3-ил)бороновую кислоту, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и водный раствор K_3PO_4 в диоксане, в атмосфере азота получали 6-хлор-8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиримидин. В результате нагревания реакционной смеси, содержащей 6-хлор-8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиримидин и морфолин в сульфолане, в атмосфере азота получали 4-[8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-

b]пиридазин-6-ил]морфолина и HCl/MeOH в MeOH при комнатной температуре получали целевое соединение 4-[8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]морфолин.

Схема 6

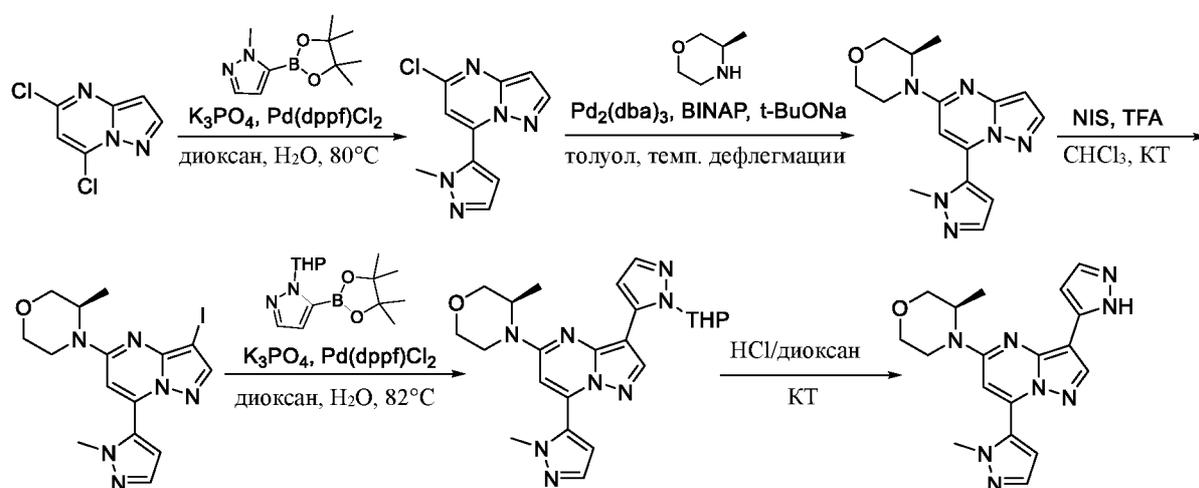


Другие родственные соединения могут быть получены с использованием аналогичных способов. Например, путем замены морфолина на (R)-3-метилморфолин получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолин.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены так, как показано на примере реакции, приведенной на схеме 7. В результате взаимодействия 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина, Pd(dppf)Cl₂ и водного раствора K₃PO₄ в диоксане при нагревании получали 5-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин. В результате нагревания реакционной смеси, содержащей 5-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин, *трет*-бутоксид натрия, (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP) и трис(дибензилиденацетон)-дипалладий в толуоле, при комнатной температуре получали (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин. В результате взаимодействия (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина, N-иодсукцинимид (NIS) и трифторуксусной кислоты (TFA) в CHCl₃ при комнатной температуре получали (R)-4-(3-иод-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина, 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразола, тригидрата фосфата калия и Pd(dppf)Cl₂ в смеси растворителей из диоксана и воды при нагревании получали (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин. В результате взаимодействия (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина, раствора HCl в диоксане и воды при комнатной температуре получали целевое соединение (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин.

Схема 7



Одним из важных аспектов настоящего изобретения является обнаружение того факта, что соединения формулы I (в том числе соединения формул II, IIIa, IIIb и IV, описанные в данной заявке) или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их смеси или их пролекарства представляют собой ингибиторы киназ, особенно ингибиторы ATR киназы. Поэтому соединения формулы I (в том числе соединения формул II, IIIa, IIIb и IV, описанные в данной заявке) можно использовать для лечения опосредуемого ATR киназой родственного заболевания, такого как рак; или использовать для приготовления лекарственных средств для лечения опосредуемого ATR киназой родственного заболевания, такого как рак.

Настоящее изобретение также включает способы лечения или предупреждения киназа-опосредуемых заболеваний, в особенности опосредуемых ATR киназой родственных заболеваний, включающие введение субъекту (в особенности млекопитающему, более конкретно человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I (в том числе соединения формул II, IIIa, IIIb и IV,

которое описано в данной заявке) или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, изотопно-замещенных производных, сольватов или фармацевтически приемлемых солей либо их смесей или его пролекарств, либо фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы I (в том числе соединения формул II, IIIa, IIIb и IV, которое описано в данной заявке) или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, изотопно-замещенных производных, сольватов или фармацевтически приемлемых солей либо их смесей или его пролекарств. В данном изобретении киназа-опосредуемые заболевания включают рак, в особенности опосредуемый ATR киназой рак. Опосредуемые ATR киназой заболевания, которые можно лечить или предупреждать посредством применения способов или фармацевтических композиций по данному изобретению, включают, без ограничения, рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, рак молочной железы, рак яичников, рак легкого, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак яичка, саркому мягких тканей, первичную макроглобулинемию, рак мочевого пузыря, хронический миелоидный лейкоз, первичный рак головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, рак толстой кишки, злокачественную опухоль из островковых клеток поджелудочной железы, злокачественный карциноидный рак, хориокарциному, грибовидный микоз, рак головы и шеи, остеогенную саркому, рак поджелудочной железы, острый миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркому, саркому Капоши, опухоли мочеполового тракта, рак щитовидной железы, рак пищевода, злокачественную гиперкальцемию, гиперплазию шейки матки, почечноклеточную карциному, рак эндометрия, истинную полицитемию, идиопатическую тромбоцитемию, карциному коры надпочечника, рак кожи и рак предстательной железы.

Настоящее изобретение также включает применение для лечения или предупреждения других заболеваний, вызываемых чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток, в том числе пролиферативных или гиперпролиферативных заболеваний, таких как миелолипролиферативные заболевания, в особенности пролиферативных или гиперпролиферативных заболеваний, вызываемых чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток, опосредуемой ATR киназой. Таким образом, данное изобретение также включает приготовление лекарственных средств для лечения

или предупреждения других заболеваний, вызываемых чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток, в особенности пролиферативных или гиперпролиферативных расстройств, вызываемых чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток, опосредуемой АТФ киназой, с использованием соединения формулы I (в том числе соединения формул II, IIIa, IIIb и IV, описанного в данной заявке) или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, изотопно-замещенных производных, сольватов или фармацевтически приемлемых солей либо их смесей или их пролекарств.

При практическом применении способов терапии индивиду, проявляющему симптомы одного или более чем одного из этих расстройств, вводят эффективные количества фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты содержат терапевтически эффективные концентрации соединений формулы I, II, IIIa, IIIb или IV либо их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, изотопно-замещенных производных, сольватов или фармацевтически приемлемых солей либо их смесей или их пролекарств, на основе которых готовят препараты для перорального, внутривенного, локального или местного применения, для лечения рака и других заболеваний. Данные количества эффективны для облегчения или устранения одного или более симптомов указанных расстройств. Эффективное количество соединения для лечения конкретного заболевания представляет собой количество, достаточное для облегчения или некоторого снижения интенсивности симптомов, ассоциированных с заболеванием. Такое количество можно вводить в виде разовой дозы или можно вводить согласно эффективному режиму. Такое количество может привести к излечению заболевания, но обычно его вводят для облегчения симптомов данного заболевания. Обычно, чтобы достичь желаемого уменьшения интенсивности симптома, необходимо повторное введение.

В другом воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, II, IIIa, IIIb или IV либо его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их смеси или их пролекарства в качестве ингибитора АТФ киназы и фармацевтически приемлемый носитель.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, эффективной для лечения рака, содержащей соединение формулы I, II, IIIa, IIIb или IV либо его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их

смеси или их пролекарство, которая действует как ингибитор киназ, в комбинации по меньшей мере с одним известным противораковым агентом или его фармацевтически приемлемой солью. В частности, соединение по данному изобретению можно комбинировать с другими противораковыми лекарственными средствами, имеющими отношение к механизму повреждения и репарации ДНК, включая ингибиторы PARP, такие как олапариб, нирапариб, рукапариб, талазопариб и сенапариб; ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), такие как волинота (volinota), ромидидезин (romididesin), паписета (papiseta) и баилеста (bailesta); и так далее. И соединение по данному изобретению можно комбинировать с другими противораковыми лекарственными средствами, имеющими отношение к установленным сайтам деления клеток, включая ингибиторы Chk (киназа контрольной точки) 1/2, ингибиторы CDK (циклинзависимая киназа) 4/6, такие как папосиниб, ингибиторы ATM, ингибиторы киназы Wee1, ингибиторы DNA-ПК (ДНК-зависимая протеинкиназа) и так далее. Другие известные противораковые агенты, которые могут быть использованы для противораковой комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются этим, алкилирующие агенты, такие как бусульфан, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, бендамустин, цис-платин, митомицин С, блеомицин и карбоплатин; ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотецин, иринотекан и топотекан; ингибиторы топоизомеразы II, такие как доксорубицин, эпирубицин, аклациномицин, митоксантрон, эллиптиний и этопозид; РНК/ДНК антиметаболиты, такие как 5-азациитидин, гемцитабин, 5-фторурацил, капецитабин и метотрексат; антиметаболиты ДНК, такие как 5-фтор-2'-дезоксидеокси-уридин, флударабин, неларабин, ага-С (цитарабин), пралатрексат, пеметрексед, гидроксимочевина и тиогуанин; антимитотический агент, такой как колхицин, винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксел, иксабепилон, кабазитаксел и доцетаксел; антитела, такие как моноклональное антитело (mAb), панитумумаб, нецитумумаб, ниволумаб, пембролизумаб, рамуцирумаб, бевацизумаб, пертузумаб, трастузумаб, цетуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб, ритуксимаб, алемтузумаб, ибритумомаб, тоситумомаб, брентуксимаб, даратумумаб, элотузумаб, T-DM1, офатумумаб, динутуксимаб, блинатумомаб, ипилимумаб, авастин, герцептин и мабтера; ингибиторы киназ, такие как иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб, афатиниб, церитиниб, алектиниб, кризотиниб, эрлотиниб, лапатиниб, сорафениб, регорафениб, вемурафениб, дабрафениб, афлиберцепт, сунитиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб, ирбутиниб, кабозантиниб, ленватиниб, вандетаниб,

траметиниб, кобиметиниб, акситиниб, темсиролимус, иделалисиб, пазопаниб, торизел и эверолимус. Другие известные противораковые агенты, которые могут быть использованы для противораковой комбинированной терапии, включают тамоксифен, летрозол, фулвестрант, митогуазон, октреотид, ретиноевую кислоту, триоксид мышьяка, золедоновую кислоту, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, висмодегиб, сонидегиб, деносумаб, талидомид, леналидомид, венетоклакс, алдеслейкин (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) и сипулейцел-Т (вакцину для лечения рака предстательной железы).

При практическом применении способов по настоящему изобретению соединение по изобретению можно вводить вместе по меньшей мере с одним известным противораковым агентом в единой фармацевтической композиции. Альтернативно, соединение по изобретению можно вводить по отдельности по меньшей мере с одним известным противораковым агентом. В одном из воплощений соединение по изобретению и по меньшей мере один известный противораковый агент вводят по существу одновременно, то есть все агенты вводят в одно и то же время или один вслед за другим, при условии, что соединения достигают терапевтических уровней в крови в одно и то же время. В другом воплощении соединение по изобретению и по меньшей мере один известный противораковый агент вводят согласно индивидуальному режиму введения при условии, что данные соединения достигают терапевтических уровней в крови.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к биоконъюгату, действующему в качестве ингибитора киназ, который содержит соединение, описанное в данной заявке, и эффективен в отношении подавления роста опухоли. Данный биоконъюгат, который подавляет рост опухоли, составлен из соединения, описанного в данной заявке, и по меньшей мере одного известного терапевтически полезного антитела, такого как трастузумаб или ритуксимаб, или фактора роста, такого как эпидермальный фактор роста (EGF) или фактор роста фибробластов (FGF), или цитокина, такого как IL-2 (интерлейкин-2) или IL-4, или любой молекулы, которая может связываться с клеточной поверхностью. Антитела и другие молекулы могут доставлять соединение, описанное в данной заявке, к его мишеням, что делает его эффективным противораковым агентом. Такие биоконъюгаты также могут усиливать противораковый эффект терапевтически полезных антител, таких как трастузумаб или ритуксимаб.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, эффективной в отношении подавления роста опухоли, содержащей ингибитор киназ формулы I (включая соединение формул II, IIIa, IIIb и IV, описанное в данной заявке) или его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их смеси или пролекарство, в сочетании с лучевой терапией. В этом воплощении соединение по изобретению можно вводить в одно и то же время с лучевой терапией или в разные моменты времени.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, эффективной для постхирургического лечения рака, содержащей ингибитор киназ формулы I, II, IIIa, IIIb или IV либо его стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, изотопно-замещенные производные, сольваты или фармацевтически приемлемые соли либо их смеси или пролекарство. Изобретение также относится к способу лечения рака путем хирургического удаления опухоли и затем лечения млекопитающего фармацевтической композицией, описанной в данной заявке.

Фармацевтические композиции по данному изобретению включают все фармацевтические препараты, которые содержат соединения по настоящему изобретению в количестве, эффективном для достижения намеченной для него цели. Хотя индивидуальные потребности различаются, определение оптимальных количеств каждого компонента в фармацевтических препаратах относится к компетенции специалиста в данной области техники. Обычно, соединения или их фармацевтически приемлемую соль можно вводить млекопитающим перорально в дозе примерно 0,0025-50 мг на кг массы тела в сутки. Предпочтительно, перорально вводят от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела. Если также вводят известный противораковый агент, то его вводят в количестве, эффективном для достижения намеченной для него цели. Оптимальные количества таких известных противораковых агентов хорошо известны специалистам в данной области техники.

Стандартная пероральная доза может содержать от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг; предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг соединения по изобретению. Стандартную дозу можно вводить один или несколько раз по одной или более чем одной таблетке в сутки, каждая из которых содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг, подходящим образом, приблизительно 0,25-10 мг соединения по изобретению или его сольватов.

В композиции для местного применения соединение по изобретению может быть представлено в концентрации приблизительно 0,01-100 мг на один грамм носителя.

Соединение по изобретению может быть введено в виде необработанного химического соединения. Соединения по изобретению также могут быть введены как часть подходящего фармацевтического препарата, содержащего фармацевтически приемлемые носители (содержащего эксципиенты и вспомогательные вещества), которые облегчают обработку соединений с получением фармацевтически приемлемых препаратов. Предпочтительно, фармацевтические препараты, в частности, препараты для перорального введения, и препараты, применяемые для предпочтительного введения, такие как таблетки, драже и капсулы, а также растворы, подходящие для инъекций или перорального введения, содержат приблизительно от 0,01% до 99%, предпочтительно, приблизительно от 0,25% до 75% активного(ых) соединения(ий), вместе с эксципиентом(ами).

В объем настоящего изобретения также включены нетоксичные фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению. Соли присоединения кислоты образуются путем смешивания раствора соединений по настоящему изобретению с раствором фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, такой как соляная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота, щавелевая кислота и тому подобные. Соли присоединения основания образуются путем смешивания раствора соединений по настоящему изобретению с раствором фармацевтически приемлемого нетоксичного основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, трис(гидроксиметил)аминометан, N-метил-глюкамин и тому подобные.

Фармацевтические препараты по изобретению можно вводить любому млекопитающему при условии, что они могут испытывать терапевтическое действие соединений по изобретению. В первую очередь среди таких млекопитающих находятся люди и ветеринарные животные, хотя подразумевается, что описание ими не ограничивается.

Фармацевтические препараты по настоящему изобретению можно вводить любыми способами, которые позволяют достичь намеченной для них цели. Например, введение может быть осуществлено парентеральным, подкожным, внутривенным,

внутримышечным, внутрибрюшинным, трансдермальным, трансбуккальным, интратекальным, интракраниальным, интраназальным или местным путями. Альтернативно или одновременно, введение может быть осуществлено пероральным путем. Вводимая доза будет зависеть от возраста, состояния здоровья и массы реципиента, типа одновременно применяемого лечения, частоты лечения и характера желаемого эффекта.

Фармацевтические препараты по настоящему изобретению изготавливают известным образом, например, с применением традиционных методов смешивания, гранулирования, дражирования, растворения или лиофилизации. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть приготовлены путем объединения активных соединений с твердыми эксципиентами, возможно измельчения полученной смеси, обработки данной смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ при желании или необходимости с получением таким образом таблеток или ядер драже.

Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахараиды, например лактоза или сахароза, маннит или сорбит; препараты на основе целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальцийфосфат или гидрофосфат кальция; а также связующие вещества, такие как крахмальная паста, включая, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон. При желании могут быть добавлены разрыхлители, такие как вышеупомянутые крахмалы, а также карбоксиметил-крахмал, перекрестно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Вспомогательными веществами являются, в частности, регулирующие текучесть агенты и смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота или ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или полиэтиленгликоль. Ядра драже снабжены подходящими оболочками, которые, при желании можно сделать устойчивыми к желудочному соку. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаридов, которые возможно могут содержать арабийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакирующие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для получения оболочек, устойчивых к желудочному соку, используют

растворы подходящих препаратов целлюлозы, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. В оболочки таблеток или драже могут быть добавлены красители или пигменты, например, для идентификации или для различения комбинаций доз активных соединений.

Другие фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные соединения в форме гранул, которые могут быть смешаны с наполнителями, такими как лактоза; связующими веществами, такими как крахмалы; и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и стабилизаторами. В случае мягких капсул активные соединения предпочтительно растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как нелетучие жидкие масла или вазелиновое масло. Помимо этого могут быть добавлены стабилизаторы.

Подходящие композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений, например, водные растворы и щелочные растворы водорастворимых солей. Помимо этого, можно вводить суспензии активных соединений в виде соответствующих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или носители включают нелетучие жидкие масла, например, кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, например, этилолеат, или триглицериды, или полиэтиленгликоль-400, или кремофор, или циклодекстрины. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, например, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, сорбит и/или декстран. Возможно, также могут содержаться стабилизаторы для суспензий.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения соединения по изобретению используют в составе композиций для местного применения и парентеральных композиций, и их применяют для лечения рака кожи.

Композиции для местного применения по данному изобретению готовят предпочтительно в виде масел, кремов, лосьонов, мазей и тому подобного посредством выбора соответствующих носителей. Подходящие носители включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), жиры или масла с разветвленной цепью, животные жиры и высокомолекулярный спирт (более чем C₁₂).

Предпочтительными носителями являются те, в которых растворим активный ингредиент. Кроме того, могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты и антиоксиданты, а также, при желании, агенты, придающие цвет или аромат. Кроме того, в таких композициях для местного применения могут быть использованы трансдермальные усилители проницаемости. Примеры таких усилителей можно найти в патентах США №№ 3989816 и 4444762.

Кремы предпочтительно готовят из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, с которой смешивают активный ингредиент, растворенный в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Типичным примером такого крема является крем, который включает приблизительно 40 частей воды, приблизительно 20 частей пчелиного воска, приблизительно 40 частей минерального масла и приблизительно 1 часть миндального масла.

Мази могут быть приготовлены путем смешивания раствора активного ингредиента в растительном масле, таком как миндальное масло, с теплым мягким парафином и оставления смеси для охлаждения. Типичным примером такой мази является мазь, которая включает приблизительно 30% миндального масла и приблизительно 70% белого мягкого парафина по массе.

Настоящее изобретение также включает применение соединений по изобретению для приготовления лекарственных средств для лечения клинических симптомов в ответ на эффект ингибирования активности киназ (в особенности АТК киназы). Эти лекарственные средства могут включать вышеупомянутые фармацевтические композиции.

Приведенные далее примеры являются иллюстрацией, но не ограничением, способа и композиций по настоящему изобретению. Другие подходящие модификации и адаптации множества состояний и параметров, обычно встречающихся в клинической терапии, и очевидные специалистам в данной области техники, находятся в пределах сущности и объема данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

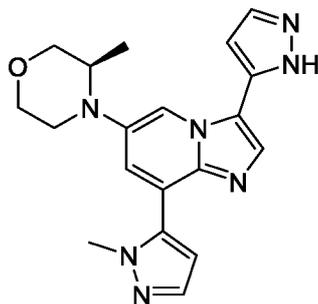
Общие положения

Все реагенты были товарного сорта. Сушку и очистку растворителей осуществляли стандартными способами. Результаты масс-спектрометрических анализов регистрировали на квадрупольном масс-спектрометре Platform II (Agilent

6110), оснащенном электрораспылительным интерфейсом. Спектры ^1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) регистрировали при 400 МГц на приборе Brücker Ascend 400. Химические сдвиги регистрировали в виде числа частей на миллион (млн^{-1}) относительно тетраметилсилана (TMS; $0,00 \text{ млн}^{-1}$), а константы спин-спинового взаимодействия J представляли в герцах (Гц).

Пример 1

(R)-3-Метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)морфолин



а) Получение 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-а]пиридина. К раствору 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-а]пиридина (4,0 г; 17,28 ммоль) в хлороформе (50 мл) при комнатной температуре добавляли N-иодсукцинимид (3,94 г; 17,28 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2,68 мл; 34,6 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл). Реакционную жидкость экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 3). Полученную после экстрагирования жидкость промывали солевым раствором (50 мл \times 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; дихлорметан:этилацетат = 1:0-7:3), получая целевой продукт (5,5 г; выход 89%; желтое твердое вещество). Жидкостная хроматография-масс-спектроскопия (LC-MS) (электрораспылительная ионизация (ESI)): m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356,62.

б) Получение 8-бром-6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина. К раствору 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-а]пиридина (3 г; 8,4 ммоль), пинаколового эфира 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (2,57 г; 9,24 ммоль) и тригидрата фосфата калия (4,41 г; 16,8 ммоль) в смеси диоксана (50 мл) и воды (5 мл) добавляли тетратрифенилфосфинпалладий (1,28 г; 1,11 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота при 80°C . Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 3).

Полученную после экстрагирования жидкость промывали солевым раствором (50 мл ×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; дихлорметан:этилацетат = 4:0-7:3), получая целевой продукт (1,05 г; выход 40,1%; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 380,8.

с) Получение 6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина. К раствору 8-бром-6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (1 г; 2,62 ммоль), pinaкoлoвoгo эфирa 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (0,71 г; 3,40 ммоль) и тригидрата фосфата калия (1,4 г; 5,24 ммоль) в смеси диоксана (30 мл) и воды (3 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,38 г; 0,52 ммоль). Реакционную жидкость перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота при 100°C. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл ×3). Полученную после экстрагирования жидкость сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; дихлорметан:этилацетат = 4:1-0:1), получая целевой продукт (0,8 г; выход 80,0%; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 383,0.

d) Получение (3R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)морфолина. К раствору (R)-3-метилморфолина (405,81 мг; 4,01 ммоль), *трет*-бутоксидa нaтрия (257,05 мг; 2,67 ммоль) и метансульфонaтo(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-три-изoпрoпил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (53,12 мг; 66,87 ммоль) в *трет*-амиловом спирте (8,00 мл) в атмосфере азота медленно добавляли 6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (400 мг; 668,68 ммоль). После замены атмосферы реакционной системы атмосферой азота реакционный раствор перемешивали при 110°C в течение 0,5 ч, и LC-MS показала завершение реакции. Реакционный раствор фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; этилацетат:метанол = 10:1), получая целевой продукт (200 мг; неочищенный продукт, желтое масло). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 448,2.

е) Получение (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)морфолина. При комнатной температуре (3R)-3-метил-

4-(8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)морфолин (200 мг; неочищенный продукт) растворяли в метаноле (2 мл) и затем по каплям добавляли 4 М раствор соляной кислоты в диоксане (5 мл). Реакционную жидкость перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. Мониторинг с использованием LC-MS показал полное израсходование исходных веществ и образование продуктов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной хроматографией (колонка с силикагелем C18: 150×25 мм, 5 мкм; 13-38% ацетонитрила/0,05% аммиака в качестве подвижной фазы), получая целевой продукт (9 мг; выход 5,6%; белое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 364,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид)): δ 13.15 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.61 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.22-2.95 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 2

(R)-3-Метил-4-(8-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин

а) Получение 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазина. К раствору 6-хлор-8-бромимидазо[1,2-b]пиридазина (5 г; 21,5 ммоль) в хлороформе (90 мл) при комнатной температуре добавляли N-иодсукцинимид (7,25 г; 32,25 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3,35 мл; 43 ммоль). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл ×3). Полученную после экстрагирования жидкость промывали солевым раствором (50 мл ×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; дихлорметан:этилацетат = 1:0-49:1), получая целевой продукт (5,2 г; выход 67,7%; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 357,57.

б) Получение 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. К раствору 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазина (4 г; 14,51 ммоль), пинаколового эфира 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты (4,03 г; 14,51 ммоль) и тригидрата фосфата калия

(5,94 г; 22,32 ммоль) в смеси диоксана (50 мл) и воды (5 мл) добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий (1,67 г; 1,45 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота при 90°C, затем добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл ×3). Полученную после экстрагирования жидкость промывали солевым раствором (50 мл ×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; дихлорметан:этилацетат = 1:0-4:1), получая целевой продукт (0,93 г; выход 16,7%; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 381,80.

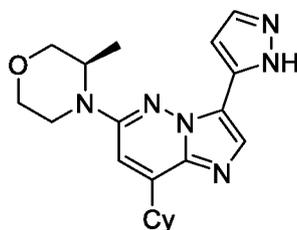
с) Получение 6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. К раствору 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (0,93 г; 2,43 ммоль), пинаколового эфира 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (0,66 г; 3,16 ммоль) и тригидрата фосфата калия (1,29 г; 4,86 ммоль) в смеси растворителей из диоксана (20 мл) и воды (2 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,36 г; 0,47 ммоль). Реакционную жидкость перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота при 100°C, затем добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл ×3). Полученную после экстрагирования жидкость сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; петролейный эфир:этилацетат = 10:1-1:1), получая целевой продукт (0,5 г; выход 53,8%; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 383,80.

d) Получение (3R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина. При комнатной температуре 6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (500 мг; 1,3 ммоль) и (R)-3-метилморфолин (657,48 мг; 6,5 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (249,86 мг; 2,6 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (119,04 мг; 0,3 ммоль) и 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилен (161,89 мг; 0,26 ммоль). В атмосфере азота реакционный раствор перемешивали при температуре дефлегмации в течение 16 ч. Реакционную жидкость разбавляли толуолом (50 мл) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

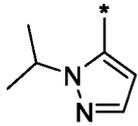
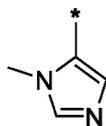
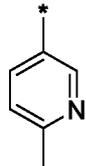
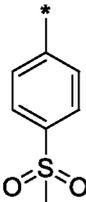
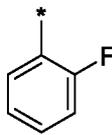
получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель; петролейный эфир:этилацетат = 5:1-0:1), получая целевой продукт (0,12 г; выход 20,6%; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 449,15.

е) Получение (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина. К раствору (3R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина (120 мг; 0,27 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли концентрированную соляную кислоту (1 мл). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали, получая остаток, который растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 1 каплю раствора аммиака. Смесь очищали препаративной жидкостной хроматографией (колонка C18; 0-100% ацетонитрила/вода в качестве подвижной фазы), получая целевое соединение (5,5 мг; выход 5,6%; желтое твердое вещество).

Приведенные ниже соединения примеров 3-8 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 2, и используя в качестве исходных веществ 6-хлор-8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин, N-иодсукцинимид, пинаколовый эфир 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты, пинаколовый эфир соответствующей арил- или гетероарил-бороновой кислоты и (R)-3-метилморфолин.

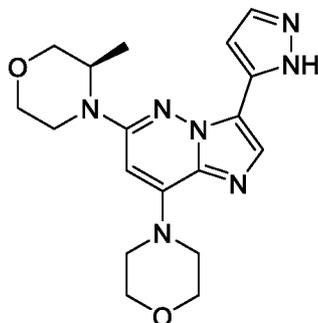


Пример	Cy	LC-MS (ESI)	¹ H ЯМР (400 МГц)
2		(M+H) ⁺ 365,0	CDCl ₃ : δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).
3		(M+H) ⁺ 379,2	CD ₃ OD: δ 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.71-3.70 (m,

			1H), 3.43-3.42 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 6H).
4		(M+H) ⁺ 393,4	CD ₃ OD: δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2,0 Γц, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.60 (d, J = 1,6 Γц, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.36-4.30 (d, J = 6,4 Γц, 1H), 4.07 (dd, J = 3,6; 11,6 Γц, 1H), 3.90 (d, J = 14,0 Γц, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6,8 Γц, 6H), 1.36 (d, J = 6,8 Γц, 3H).
5		(M+H) ⁺ 365,3	DMSO-d ₆ : δ 13.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.59-3.58 (m, 2H), 1.28 (d, J = 3,2 Γц, 3H).
6		(M+H) ⁺ 376,2	DMSO-d ₆ : δ 13.07 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 2,0; 8,0 Γц, 1H), 7.92 (d, J = 36,4 Γц, 1H), 7.46 (d, J = 8,0 Γц, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.46 (d, J = 4,4 Γц, 1H), 4.01 (dd, J = 8,0; 11,6 Γц, 1H), 3.78 (d, J = 6,4 Γц, 1H), 3.76-3.59 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6,4 Γц, 3H).
7		(M+H) ⁺ 439,2	DMSO-d ₆ : δ 13.15 (s, 0,5H), 13.11 (s, 0,5H), 8.55 (d, J = 7,6 Γц, 2H), 8.11 (d, J = 8,4 Γц, 2H), 7.94 (d, J = 25,6 Γц, 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 3,2; 11,6 Γц, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6,4 Γц, 1H).
8		(M+H) ⁺ 379,4	CD ₃ OD: δ 7.94 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 6,4; 13,2 Γц, 1H), 4.06 (dd, J = 3,6; 11,6 Γц, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6,8 Γц, 3H).

Пример 9

(R)-3-Метил-4-(8-морфолино-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин



а) Получение 4-(6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина. После 3-кратной замены атмосферы реакционной системы на атмосферу азота осуществляли перемешивание смеси 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазина (2,5 г; 6,98 ммоль), морфолина (729,32 мг; 8,37 ммоль; 736,69 мкл) и DIEA (1,98 г; 15,35 ммоль; 2,67 мл) в THF (50 мл) при 80°C в атмосфере азота в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (ЕА; 100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (100 мл ×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (МТБЕ; 30 мл), получая целевое соединение (2,5 г; желтое твердое вещество; выход 98,30%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 364,9.

б) Получение 4-(6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина. После 3-кратной замены атмосферы реакционной системы на атмосферу азота осуществляли перемешивание смеси 4-(6-хлор-3-иодимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина (2,5 г; 6,86 ммоль), пинаколового эфира 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (2,10 г; 7,54 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (792,41 мг; 685,74 мкмоль) и водного раствора K₃PO₄ (3 М; 6,86 мл) в диоксане (35 мл) при 90°C в атмосфере азота в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), промывали насыщенным солевым раствором (35 мл ×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка для флэш-хроматографии 40 g Sera Flash® с диоксидом кремния, градиент элюирования 0~10% ЕА/РЕ (петролейный эфир);

при скорости 50 мл/мин), получая целевой продукт (0,94 г; белое твердое вещество; выход 35,25%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 389,2.

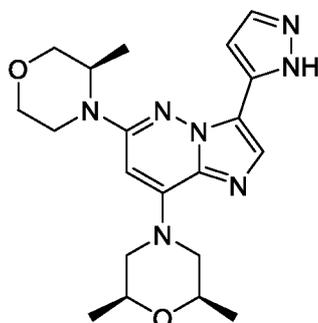
с) Получение (3R)-3-метил-4-(8-морфолин-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина. После 3-кратной замены атмосферы реакционной системы на атмосферу азота осуществляли перемешивание смеси 4-(6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина (0,94 г; 2,42 ммоль), (R)-3-метилморфолина (1,22 г; 12,09 ммоль), *t*-BuONa (464,64 мг; 4,83 ммоль), Pd(dba)₂ (278,00 мг; 483,48 мкмоль) и 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфина (BINAP; 301,05 мг; 483,48 мкмоль) в толуоле (30 мл) при 100°C в атмосфере азота в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), промывали насыщенным солевым раствором (40 мл ×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка для флэш-хроматографии 20 g Sepa Flash® с диоксидом кремния, градиент элюирования 0~20% EA/PE, при скорости 50 мл/мин), получая целевой продукт (0,18 г; желтое твердое вещество; выход 16,42%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 454,2.

d) Получение (R)-3-метил-4-(8-морфолино-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина. Раствор HCl в метаноле (4 M; 4,41 мл) добавляли к раствору (3R)-3-метил-4-(8-морфолин-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина (0,16 г; 352,78 мкмоль) в метаноле (4,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток растворяли в метаноле (20 мл). Насыщенным водным раствором бикарбоната натрия устанавливали значение pH смеси 7 и затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN (ацетонитрил)]; B%: 17%-47%; 10 мин), получая целевое соединение (25 мг; беловатое твердое вещество; выход 19,03%; чистота 99,19%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 370,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 3,2; 11,6 Гц, 1H), 3.92-3.90 (m, 4H), 3.82-3.64 (m, 9H), 3.38-3.35 (m, 1H), 1.29 (d, J = 2,0 Гц, 3H). Сверхкритическая флюидная хроматография (SFC): энантиомерный

избыток (ee) 100%.

Пример 10

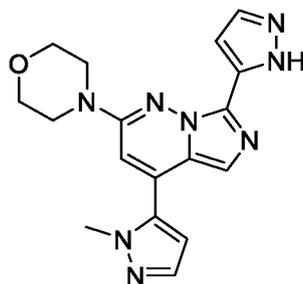
(2S,6R)-2,6-Диметил-4-(6-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин



Соединение примера 10 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 9. LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 398,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.82 (s, 1H), 7.80-7.59 (m, 1H), 7.21-7.01 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3,2; 11,6 Гц, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 4,0; 12,8 Гц, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 9H).

Пример 11

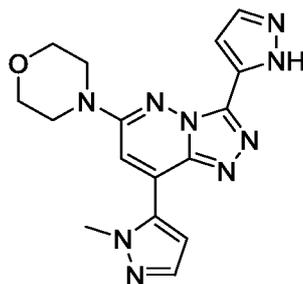
4-(4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



Соединение примера 11 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 13. Желтое твердое вещество. LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 351,30. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 4H).

Пример 12

4-(8-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолин



а) Получение 6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпириазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-8-амин. Раствор 1-тетрагидропиран-2-илпириазол-3-карбальдегида (10,16 г; 56,40 ммоль) и 6-хлор-3-гидразино-пиридазин-4-амин (9 г; 56,40 ммоль) в DCM (120 мл) перемешивали при 10-20°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (30,88 г; 95,88 ммоль) при 0°C и перемешивали при 10-20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли рассолом (800 мл) и экстрагировали DCM (400 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка для флэш-хроматографии X g Seps Flash® с диоксидом кремния; элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир, PE:EA = 1:3), получая целевой продукт (8,7 г; желтое твердое вещество; выход 16,08%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 319,9.

б) Получение 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпириазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина. К смеси 6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпириазол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-8-амин (0,9 г; 2,81 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляли NBr (69,01 мг; 281,47 мкмоль; 46,32 мкл; чистота 33%), *t*-BuONO (493,43 мг; 4,79 ммоль; 569,12 мкл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли CuBr (605,65 мг; 4,22 ммоль; 128,59 мкл). Смесь перемешивали при 10-20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 ; петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1), получая целевой продукт (380 мг; черное твердое вещество; выход 7,04%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 382,8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.82 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 3H).

в) Получение 6-хлор-8-(2-метилпириазол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-

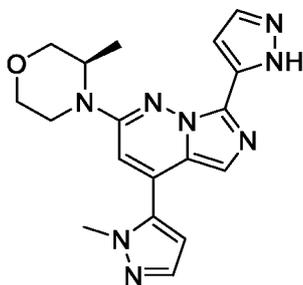
илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина. К раствору 8-бром-6-хлор-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (120 мг; 312,80 мкмоль) и (2-метилпиразол-3-ил)бороновой кислоты (39,39 мг; 312,80 мкмоль) в диоксане (6 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (36,15 мг; 31,28 мкмоль) и водный раствор K₃PO₄ (2 М; 469,20 мкл) при 10-20°C, затем суспензию дегазировали под вакуумом и продували N₂ несколько раз и перемешивали при 100-110°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл ×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (TLC) (SiO₂; PE:EA = 1:3), получая целевой продукт (90 мг; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 384,9.

d) Получение 4-[8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]морфолина. Раствор 6-хлор-8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (20 мг; 51,97 мкмоль) и морфолина (22,64 мг; 259,86 мкмоль; 22,87 мкл) в сульфолане (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и затем смесь перемешивали при 120-130°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (HPLC) (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 24%-44%; 7 мин), получая целевой продукт (97 мг; желтое твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 436,0.

e) Получение 4-[8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]морфолина. К раствору 4-[8-(2-метилпиразол-3-ил)-3-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]морфолина (40 мг; 91,85 мкмоль) в MeOH (1,2 мл) добавляли раствор HCl в MeOH (4 М; 229,63 мкл) при 0°C и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (0,5 мл ×2), получая целевое соединение (57,42 мг; желтое твердое вещество; выход 86,91%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 352,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 4H).

Пример 13

(R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



а) Получение 4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2-дигидропиридазин-3,6-диона. 4-Бром-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (4,0 г; 20,94 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (5,23 г; 41,90 ммоль) и водный раствор фосфата калия (водн. K_3PO_4 ; 63 мл; 1 М) растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF; 60 мл). Воздух в реакционном сосуде заменяли на азот и в атмосфере азота добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий ($Pd(dppf)Cl_2$; 1,67 г; 2,09 ммоль). После осуществления взаимодействия в полученной смеси при $100^\circ C$ в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, который промывали дихлорметаном (DCM; 100 мл), получая неочищенный целевой продукт (15,0 г; черное твердое вещество). LC-MS (ESI): m/z ($M+H$)⁺ 193,25.

б) Получение 3,6-дихлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазина. 4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (15,0 г; неочищенный продукт; 20,94 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора ($POCl_3$; 150 мл), смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов. Оксихлорид фосфора удаляли с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/PE; от 10 до 30%), получая целевой продукт (2,63 г; белое твердое вещество; выход 55% за две стадии). LC-MS (ESI): m/z ($M+H$)⁺ 229,15. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H).

с) Получение (R)-4-(6-хлор-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолина. (R)-3-Метилморфолин (1,58 г; 11,53 ммоль), CuBr (3,63 г; 25,37 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIEA; 2,15 г; 15,5 ммоль) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазина (2,63 г; 11,53 ммоль) в N-метилпирролидоне (NMP; 50 мл). Полученную смесь перемешивали при $150^\circ C$ в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (50 мл) и смесь разбавляли дихлорметаном

(DCM; 100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/PE; 5-20%), получая целевой продукт (1,65 г; светло-красное твердое вещество; выход 49%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 294,25. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 11,4; 3,3 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 13,3; 2,0 Гц, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (td, J = 12,0; 3,0 Гц, 1H), 3.36 (td, J = 12,5; 3,7 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

d) Получение (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила. Zn(CN)₂ (0,4 г; 3,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (DPPF; 0,2 г; 0,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (160 мг; 0,17 ммоль) и 3 капли воды добавляли к раствору (R)-4-(6-хлор-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолина (0,5 г; 1,7 ммоль) в DMF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/PE; от 10 до 40%), получая целевой продукт (0,4 г; светло-красное масло; выход 82%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 285,30. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.59 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 14,8; 5,7 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (brs, 1H), 3.78 (dd, J = 12,0; 2,8 Гц, 1H), 3.64 (td, J = 12,4; 2,8 Гц, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

e) Получение (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)карбонитрила. Ni Ренея (приблизительно 0,3 г) добавляли к раствору (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (0,22 г; 0,77 ммоль) в MeOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. По завершении реакции полученную смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (C18; CH₃CN/H₂O; 5~30% с добавлением 0,1% TFA), получая целевой продукт (0,1 г; бесцветное маслянистое вещество; выход 45%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 289,30. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (dt, J = 16,5; 9,0 Гц, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.63 (dd, J =

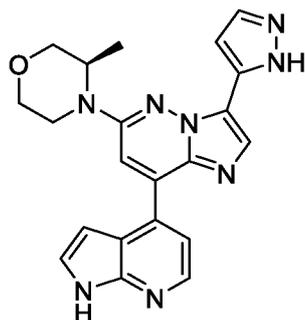
16,4; 7,3 Гц, 1H), 3.33 (brs, 2H), 1.28 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

f) Получение N-((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((R)-3-метилморфолино)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-формамида. 1H-Пиразол-5-карбоновую кислоту (0,05 г; 0,35 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (HATU; 200 мг; 0,75 ммоль) и DIEA (0,12 г; 0,87 ммоль) добавляли к раствору (R)-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метиламина (0,1 г; 0,35 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подвергали дистилляции при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, который очищали на пластине для препаративной тонкослойной хроматографии (DCM:MeOH = 20:1), получая целевой продукт (0,085 г; белое твердое вещество; выход 64%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 383,35. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10.40 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.02 (ddd, J = 22,3; 12,2; 2,6 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (ddd, J = 15,7; 12,1; 5,0 Гц, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

g) Получение (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина. Раствор N-((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((R)-3-метилморфолино)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-формамида (0,085 г; 0,22 ммоль) в POCl₃ (5 мл) перемешивали при 150°C в течение 3 часов. Реакционную смесь подвергали дистилляции при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (C18; CH₃CN/H₂O; 15-45% с добавлением 0,1% TFA), получая целевое соединение (0,02 г; желтое твердое вещество; выход 25%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 365,25. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4.46 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.68 (td, J = 11,6; 3,0 Гц, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 14

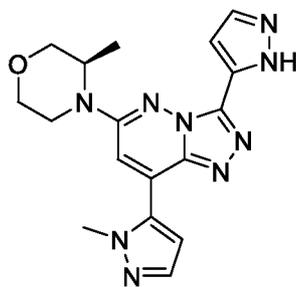
(R)-3-Метил-4-(3-(1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин



Соединение примера 14 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 2.

Пример 15

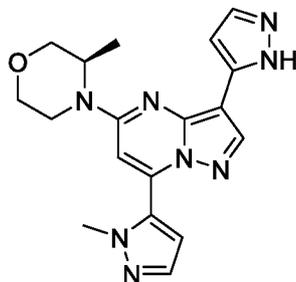
(R)-3-Метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолин



Соединение примера 15 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 12. Беловатое твердое вещество. LC-MS (ESI): m/z ($M+H$)⁺ 366,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.88 (br, s, 1H), 7.66 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4.42 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.72-3.72 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 16

(R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин



а) Получение 5-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. К раствору 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (5 г; 26,59 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ и водный раствор K₃PO₄ (14,16 г; 53,19 ммоль; 10 мл) при

комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 16 часов. По завершении реакции реакцию жидкость охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл ×2), органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂; PE/EtOAc = от 50/1 до 3/1), получая целевой продукт (3,35 г; желтое твердое вещество; выход 53,91%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 234,30.

b) Получение (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина. К раствору 5-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (500 мг; 2,14 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (514,11 мг; 5,35 ммоль), (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP; 133,24 мг; 213,99 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (195,95 мг; 213,99 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную жидкость кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Органический слой промывали рассолом, сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂; PE/EtOAc = от 20/1 до 3/1), получая целевой продукт (69 мг; желтое твердое вещество; выход 10,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6.64 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4.34 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

c) Получение (R)-4-(3-иод-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина. К раствору (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина (59 мг; 197,76 мкмоль) в CHCl₃ (5 мл) добавляли N-иодсукцинимид (NIS; 40 мг; 177,98 мкмоль) и трифторуксусную кислоту (TFA; 22,55 мг; 197,76 мкмоль) при комнатной температуре. Полученную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную жидкость концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂; PE/EtOAc = от 20/1 до 3/1), получая целевой продукт (59 мг; желтое твердое вещество; выход 70,3%). LC-MS (ESI): (M+H)⁺: 425,4. ¹H ЯМР (400

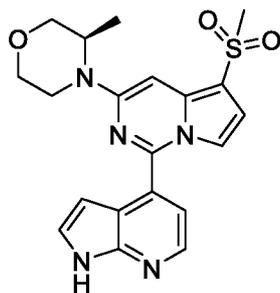
МГц, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6.62 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 13,4 Гц, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11,5; 3,8 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (td, *J* = 11,9; 3,0 Гц, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 3,7 Гц, 3H).

d) Получение (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина. К раствору (R)-4-(3-иод-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (33 мг; 77,79 мкмоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (64,91 мг; 233,36 мкмоль), тригидрата фосфата калия (41,43 мг; 155,57 мкмоль) в смеси растворителей из диоксана (8 мл) и воды (1,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (5,69 мг; 7,78 мкмоль). Смесь перемешивали при 82°C в течение 2 часов. По завершении реакции реакцию жидкость концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂; PE/EtOAc = от 20/1 до 3/1), получая целевой продукт (30 мг; желтое твердое вещество; выход 86,0%). LC-MS (ESI): *m/z* (M+H)⁺: 449,47.

e) Получение (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина. Смесь (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина (30 мг; 66,89 мкмоль), 4 M раствора HCl в диоксане (1 мл) и воды (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Устанавливали значение pH 8, добавляя по каплям гидроксид аммония. Перемешанную жидкость очищали препаративной HPLC (колонка C18; 0-100% ацетонитрила/вода в качестве подвижной фазы), получая указанное в заголовке соединение (6,5 мг; желтое твердое вещество; 26,67%). LC-MS (ESI): *m/z* (M+H)⁺ 365,1. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8.28 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7.63 (br d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4.05 (dd, *J* = 3,6; 11,6 Гц, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.64 (dt, *J* = 2,8; 12,0 Гц, 1H), 3.42 (dt, *J* = 3,6; 12,8 Гц, 1H), 1.39 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

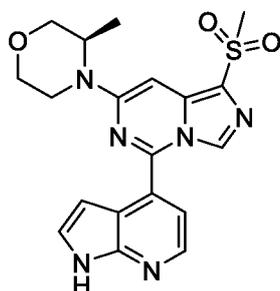
Пример 17

(R)-3-Метил-4-(5-(метилсульфонил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирроло[1,2-c]пиримидин-3-ил)морфолин



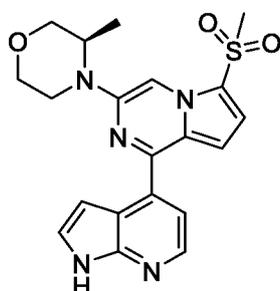
Пример 18

(R)-3-Метил-4-(1-(метилсульфонил)-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,5-с]пиримидин-7-ил)морфолин



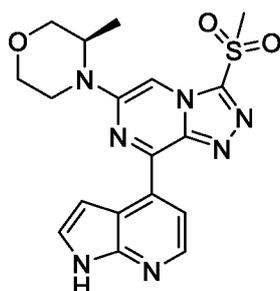
Пример 19

(R)-3-Метил-4-(6-(метилсульфонил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирроло[1,2-а]пиазин-3-ил)морфолин



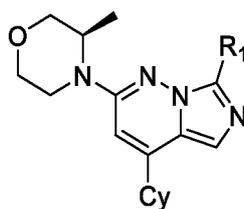
Пример 20

(R)-3-Метил-4-(3-(метилсульфонил)-8-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-6-ил)морфолин

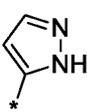
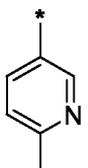
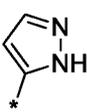
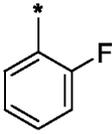


Приведенные ниже соединения примеров 21-25 получали, используя способ

синтеза, аналогичный описанному в примере 13.

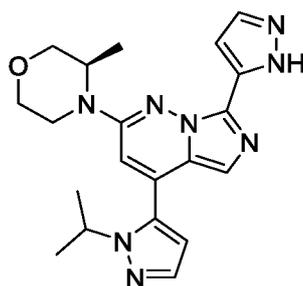


Пример	R ₁	Cy	LC-MS (ESI)	¹ H ЯМР (400 МГц)
21			(M+H) ⁺ 364,25	CD ₃ OD: δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.68 (td, J = 11,9; 2,6 Гц, 1H), 3.48 (td, J = 13,0; 3,9 Гц, 1H), 1.41 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
22			(M+H) ⁺ 364,30	CD ₃ OD: δ 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 2,1; 1,1 Гц, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.78 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6.43 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 4.46 (q, J = 4,9 Гц, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.67 (td, J = 12,1; 3,2 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 13,2; 4,0 Гц, 1H), 1.39 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
23			(M+H) ⁺ 365,30	CD ₃ OD: δ 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 11,8; 2,3 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.68 (td, J = 13,0; 3,2 Гц, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

24			(M+H) ⁺ 376,3	DMSO-d ₆ : δ 8.93 (s, 1H), 8.33 (s, 0,12H), 8.18 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 21,5; 11,8 Гц, 2H), 3.75 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3.57 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
25			(M+H) ⁺ 379,15	DMSO-d ₆ : δ 8.37 (s, 0,31H), 7.72 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 32,2; 11,1 Гц, 2H), 3.71 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 26

(R)-4-(4-(1-Изопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



а) Получение 3,6-дихлор-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазина. Раствор 3,6-дихлорпиридазин-4-амина (20,0 г; 121,9 ммоль), гексан-2,5-диона (16,7 г; 146,3 ммоль) и TsOH·H₂O (9,26 г; 48,76 ммоль) в толуоле (300 мл) перемешивали при 140°C с использованием аппарата Дина-Старка в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и толуольный слой декантировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE; от 10 до 20%), получая указанное в

заголовке соединение (10,2 г; коричневое твердое вещество; выход: 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.47 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 1.99 (s, 6H).

b) Получение (R)-4-(6-хлор-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолина. К раствору 3,6-дихлор-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазина (10,2 г; 42,3 ммоль) в NMP (100 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (5,1 г; 50,8 ммоль) и DIEA (16,4 г; 126,9 ммоль). Смесь перемешивали при 190°C в течение 6 часов. По завершении к смеси добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE; от 10 до 30%), получая указанное в заголовке соединение (9,25 г; коричневое твердое вещество; выход: 71%). LC-MS (ESI): m/z (M+H) $^+$ 307,10. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.77 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5.94 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 4.16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4.02 (dd, $J = 17,8; 13,0$ Гц, 2H), 3.80 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 3.62 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3.35 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.28 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).

c) Получение (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила. К раствору (R)-4-(6-хлор-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридазин-3-ил)-3-метилморфолина (9,25 г; 30,2 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7,09 г; 136,0 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (DPPF; 7,54 г; 13,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,85 г; 0,93 ммоль) и воду (2 мл). Смесь перемешивали при 150°C в течение 6 часов. По завершении к смеси добавляли воду (200 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (200 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE; от 20 до 50%), получая указанное в заголовке соединение (8,4 г; коричневое твердое вещество; выход: 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.58 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 13,8$ Гц, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 5,0$ Гц, 6H), 1.36 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

d) Получение (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина. К раствору (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (8,4 г; 28,3 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Ni Реня (приблизительно 40 г, масс./масс.). Систему вакуумировали и заполняли H_2 три раза и смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. По завершении смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали

MeOH (90 мл ×10). Фильтрат объединяли и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (5,6 г; черное твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7.43 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3.74-3.83 (m, 3H), 3.60 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3.35 (s, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.27 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

е) Получение (R)-N-((4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. К раствору (R)-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина (5,6 г; 18,6 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли 1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (2,5 г; 22,3 ммоль), NATU (4,3 г; 11,2 ммоль) и DIEA (7,2 г; 55,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Затем добавляли K₂CO₃ (5,1 г; 37,2 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. По завершении к смеси добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали DCM (100 мл ×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM; от 1 до 3%), получая указанное в заголовке соединение (4,3 г; желтое твердое вещество; выход: 38%). LC-MS (ESI): *m/z* (M+H)⁺ 396,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.14-4.00 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.16 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

ф) Получение (R)-4-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина. Раствор (R)-N-((4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (4,3 г; 10,9 ммоль) в POCl₃ (40 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 часов. По завершении растворитель удаляли. К смеси добавляли воду (5 мл), водн. раствором гидроксида аммония (25%-ным (масс./масс.)) устанавливали pH 8 и смесь экстрагировали DCM (40 мл ×2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE; от 20 до 100%), получая указанное в заголовке соединение (2,7 г; желтое твердое вещество; выход: 66%). LC-MS (ESI): *m/z* (M+H)⁺ 378,11. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.37 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

г) Получение (R)-2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-

b]пиридазин-4-ола. Раствор (R)-4-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (2,7 г; 7,16 ммоль) в смеси TFA/H₂O (20 мл/2,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 часов. По завершении растворитель удаляли. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM; от 1 до 10%), получая указанное в заголовке соединение (1,5 г; желтое твердое вещество; выход: 71%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 301,40. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13.33 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).

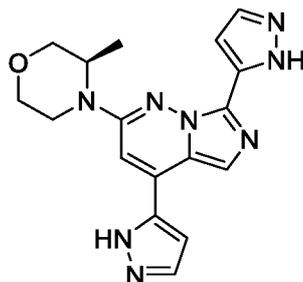
h) Получение (R)-2-(3-метилморфолино)-7-(1-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил-трифторметансульфоната. К раствору (R)-2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ола (1,5 г; 5 ммоль) в сухом DCM (40 мл) добавляли TEA (1,5 г; 15,0 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем медленно добавляли Tf₂O (4,2 г; 15,0 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до КТ. После перемешивания в течение 1,5 часа смесь промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/PE; от 10 до 30%), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г; желтое твердое вещество; выход: 38%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 565,05. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.44 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1.38 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

i) Получение (R)-4-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина. К раствору (R)-2-(3-метилморфолино)-7-(1-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил-трифторметансульфоната (0,3 г; 0,53 ммоль), 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (150,2 мг; 0,64 ммоль) и K₂CO₃ (219,4 мг; 1,59 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (77,6 мг; 0,11 ммоль). Систему вакуумировали и заполняли Ag три раза и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 н. раствор LiOH (1 мл). После перемешивания при КТ в течение 0,5 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток дважды очищали препаративной TLC (MeOH/DCM = 10:1), получая целевое соединение (17 мг; желтое твердое вещество; выход: 8%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 393,15. ¹H ЯМР (400 МГц,

MeOD): δ 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 12,9; 6,2$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3.41 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1.46 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1.35 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

Пример 27

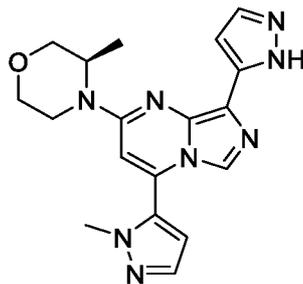
(R)-4-(4,7-Ди(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



Соединение примера 27 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 26. Соединение примера 27 представляет собой желтое твердое вещество. LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 351,35. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13.43 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 3,2$ Гц, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3.92 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 3.78 (t, $J = 10,1$ Гц, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

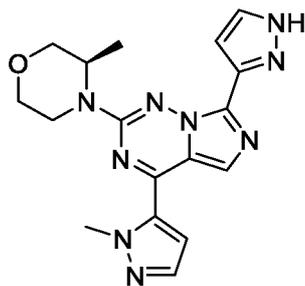
Пример 28

(R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолин



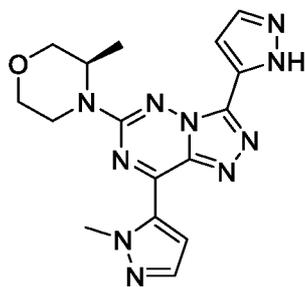
Пример 29

(R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)морфолин



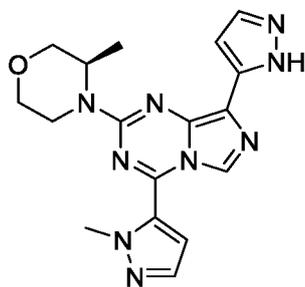
Пример 30

(R)-3-Метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,2,4]триазин-6-ил)морфолин



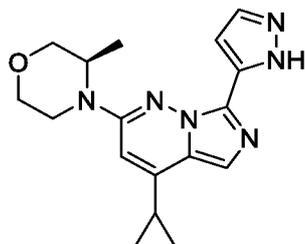
Пример 31

(R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил)морфолин



Пример 32

(R)-4-(4-Циклопропил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



а) Получение (R)-4-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)-3-метилморфолина. Раствор 4,6-дихлор-3-метилпиридазина (3,0 г; 18,4 ммоль), (R)-3-метилморфолина (2,8 г; 27,6 ммоль) и DIEA (4,8 г; 36,8 ммоль) в NMP (30 мл) перемешивали при 150°C в течение 8

часов. По завершении реакции к смеси добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл ×3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE, от 10% до 30%), получая указанное в заголовке соединение (0,55 г; желтое твердое вещество; выход: 13%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 228,45. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.81 (s, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 3H), 3.60 (t, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6,8$ Гц, 4H).

b) Получение (R)-4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбальдегида. Смесь (R)-4-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)-3-метилморфолина (510 мг; 2,24 ммоль) и SeO₂ (298 мг; 2,68 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE; от 10 до 30%), получая указанное в заголовке соединение (370 мг; желтое твердое вещество; выход: 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10.18 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4.08 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3.54-3.33 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

c) Получение (R)-1-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)метанамина. К раствору метил-(R)-4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-карбальдегида (470 мг; 1,94 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (390 мг; 2,33 ммоль) в DCE (8 мл) добавляли AcOH (349 мг; 5,82 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (822 мг; 3,88 ммоль; 2,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл ×3). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH, от 100/1 до 50/1), получая указанное в заголовке соединение (420 мг; желтое твердое вещество; выход: 55%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 393,30.

d) Получение (R)-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина. Раствор (R)-1-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)метанамина (420 мг; 1,07 ммоль) в TFA (3 мл) перемешивали при

80°C в течение 3 ч. После удаления растворителя к остатку добавляли DCM (5 мл) и водн. раствор гидроксида аммония (приблизительно 25%-ный (масс./масс.); 0,5 мл). Раствор перемешивали при КТ в течение 5 мин и затем концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH, от 100/1 до 15/1), получая указанное в заголовке соединение (210 мг; желтое твердое вещество; выход: 81%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 243,15.

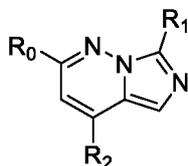
е) Получение N-((4-хлор-6-((R)-3-метилморфолино)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамида. К раствору (R)-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина (190 мг; 0,78 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (88 мг; 0,78 ммоль), HATU (593 мг; 1,56 ммоль) и DIEA (202 мг; 1,56 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл ×3). Все органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH, от 100/1 до 10/1), получая указанное в заголовке соединение (181 мг; желтое твердое вещество; выход: 69%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 337,20.

ф) Получение (R)-4-(4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина. Раствор N-((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-((R)-3-метилморфолино)-2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (181 мг; 0,54 ммоль) в POCl₃ (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 часов. После удаления растворителя остаток разбавляли DCM (15 мл), промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH, от 100/1 до 10/1), получая указанное в заголовке соединение (88 мг; желтое твердое вещество; выход: 51%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 319,20. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

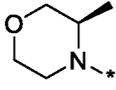
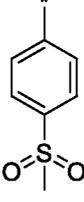
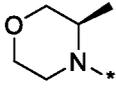
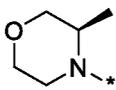
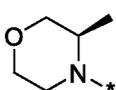
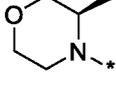
г) Получение (R)-4-(4-циклопропил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина. К смеси (R)-4-(4-хлор-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (70 мг; 0,22 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (11,38 мг; 0,44 ммоль), K₃PO₄·3H₂O (176 мг; 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и толуоле (1 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (5 мг; 0,02 ммоль) и

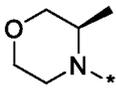
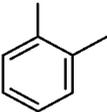
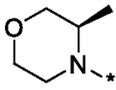
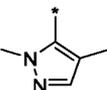
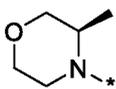
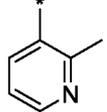
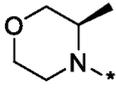
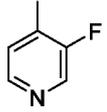
трициклогексилфосфин (11 мг; 0,04 ммоль) в атмосфере N₂. Систему вакуумировали и заполняли N₂ три раза. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 10/1), получая целевое соединение (15 мг; слегка желтое твердое вещество; выход: 21%). LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ 325,25. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.33 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H).

Приведенные ниже соединения примеров 33-63 получали, используя способ синтеза, аналогичный описанному в примере 13, примере 26 или примере 32.

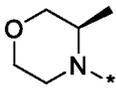
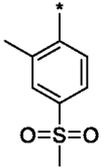
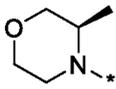
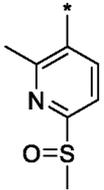
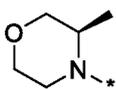
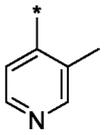
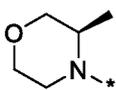
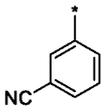


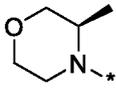
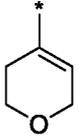
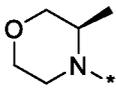
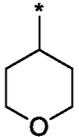
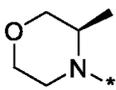
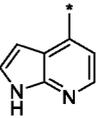
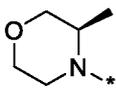
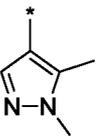
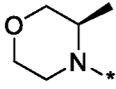
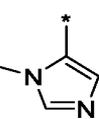
Пример	R ₀	R ₁	R ₂	MW (молекулярная масса)/LC-MS (ESI)	¹ H ЯМР (400 МГц)
33				(M+H) ⁺ 365,4	CD ₃ OD: δ 7.75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4.05 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.68 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 3.42 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 1.36 (d, J = 6,5 Гц, 3H).
34				(M+H) ⁺ 379,45	CDCl ₃ : δ 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 11,5; 5,9 Гц, 2H), 3.47 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

35				(M+H) ⁺ 439,25	DMSO-d ₆ : δ 8.13 (s, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.98 (dd, J = 22,6; 11,5 Γц, 2H), 3.75 (dd, J = 24,0; 10,9 Γц, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.31-3.23 (m, 4H), 1.25 (d, J = 5,9 Γц, 3H).
36				(M+H) ⁺ 378,15	CDCl ₃ : δ 7.71 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 14,8; 8,1 Γц, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.69 (t, J = 11,4 Γц, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.37 (d, J = 6,6 Γц, 3H).
37				(M+H) ⁺ 379,4	CDCl ₃ : δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7,0 Γц, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (d, J = 12,1 Γц, 1H), 3.71 (td, J = 11,6; 3,0 Γц, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7,3 Γц, 3H), 1.43-1.39 (m, 3H).
38				(M+H) ⁺ 365,30	CD ₃ OD: δ 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.31 (d, J = 7,3 Γц, 1H), 4.03 (d, J = 12,0 Γц, 1H), 3.88 (d, J = 13,4 Γц, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (t, J = 11,6 Γц, 1H), 3.38 (t, J = 12,3 Γц, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6,7 Γц, 3H).
39				(M+H) ⁺ 390,45	CDCl ₃ : δ 8.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8,1 Γц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18 (d, J = 7,3 Γц, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (d, J = 13,3 Γц, 1H), 3.68 (t, J = 11,9 Γц, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 2.65 (s,

					3H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
40				(M+H) ⁺ 375,35	CD ₃ OD: δ 7.73 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.31 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.90 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 3.39 (t, J = 12,9 Гц, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
41				(M+H) ⁺ 379,2	DMSO-d ₆ : δ 7.79-7.58 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.00 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3.93 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 15,8; 4,6 Гц, 2H), 3.57 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
42				(M+H) ⁺ 376,1	CDCl ₃ : δ 8.64 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 8,3; 5,3 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.38 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.69 (dd, J = 13,2; 10,2 Гц, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.47-1.33 (m, 3H).
43				(M+H) ⁺ 380,1	DMSO-d ₆ : δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7.83 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.37 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3.92 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3.74 (q, J = 11,7 Гц, 2H), 3.57 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3.26 (brs, 1H), 1.26 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

44				(M+H) ⁺ 454,25	DMSO-d ₆ : δ 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79-7.57 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.74 (q, J = 11,5 Гц, 2H), 3.57 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6,2 Гц, 3H).
45				(M+H) ⁺ 377,1	DMSO-d ₆ : δ 9.20 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.00 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3.92 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3.74 (q, J = 11,3 Гц, 2H), 3.58 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
46				(M+H) ⁺ 370,2	CDCl ₃ : δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.95-3.89 (brs, 4H), 3.86-3.75 (brs, 2H), 3.67 (t, J = 12,2 Гц, 2H), 3.49-3.40 (m, 5H), 1.34 (d, J = 6,3 Гц, 3H).
47				(M+H) ⁺ 430,05	CD ₃ OD: δ 8.84 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7.81 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.91 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
48				(M+H) ⁺ 454,25	DMSO-d ₆ : δ 8.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.97 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3.89 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3.71 (q, J = 11,5 Гц, 3H), 3.55 (d, J = 11,5 Гц, 1H),

					3.31-3.25 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
49				(M+H) ⁺ 453,3	DMSO-d ₆ : δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.70 (q, J = 11,5 Гц, 2H), 3.53 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6,5 Гц, 3H).
50				(M+H) ⁺ 438,25	DMSO-d ₆ : δ 8.18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7.70 (dt, J = 26,3; 13,4 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.97 (dd, J = 29,9; 12,3 Гц, 2H), 3.74 (q, J = 11,6 Гц, 2H), 3.57 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.53 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 1.26 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
51				(M+H) ⁺ 376,25	DMSO-d ₆ : δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 31,4; 12,3 Гц, 2H), 3.69 (q, J = 10,7; 9,8 Гц, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
52				(M+H) ⁺ 386,1	DMSO-d ₆ : δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7.80 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.76 (q, J = 11,2 Гц, 2H), 3.57 (t, J = 11,0 Гц, 2H), 1.26 (d, J = 6,2 Гц, 3H).

53				(M+H) ⁺ 367,25	CDCl ₃ : δ 8.84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7.95-7.77 (m, 1H), 7.57-7.39 (m, 1H), 6.34 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 4.14-3.93 (m, 2H), 3.93-3.78 (m, 3H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.45 (dq, J = 26,3; 14,4; 13,7 Гц, 2H), 2.33-2.13 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 37,1; 12,6 Гц, 1H), 1.42-1.33 (m, 3H).
54				MW 368,44	/
55				(M+H) ⁺ 401,45	DMSO-d ₆ : δ 12.00 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.01 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3.94 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3.76 (t, J = 9,8 Гц, 3H), 3.58 (s, 1H), 1.28 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
56				(M+H) ⁺ 379,15	CDCl ₃ : δ 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3.70 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 3.47 (dt, J = 13,3; 6,0 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
57				(M+H) ⁺ 365,4	DMSO-d ₆ : δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.01 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3.90 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.24 (d, J = 7,8 Гц, 3H).

58				(M+H) ⁺ 379,1	DMSO-d ₆ : δ 8.32 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.02 (q, J = 9,2; 8,3 Γ _ц , 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.74 (q, J = 11,6 Γ _ц , 2H), 3.34-3.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6,7 Γ _ц , 3H).
59				MW 379,43	/
60				MW 396,43	/
61				(M+H) ⁺ 397,3	CD ₃ OD: δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2,4 Γ _ц , 1H), 7.68 (d, J = 8,8 Γ _ц , 1H), 7.15 (d, J = 23,4 Γ _ц , 2H), 7.04 (s, 1H), 4.91 (t, J = 4,6 Γ _ц , 1H), 4.79 (t, J = 4,8 Γ _ц , 1H), 4.61 (t, J = 4,7 Γ _ц , 1H), 4.55 (t, J = 4,7 Γ _ц , 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.05 (d, J = 11,0 Γ _ц , 1H), 3.92 (d, J = 13,3 Γ _ц , 1H), 3.84 (s, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6,7 Γ _ц , 3H).
62				MW 400,39	/
63				(M+H) ⁺ 401,15	CD ₃ OD: δ 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2,8 Γ _ц , 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3,0 Γ _ц , 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.05 (d, J = 11,4 Γ _ц , 1H), 3.94 (d, J = 13,5 Γ _ц , 1H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (t, J = 11,8 Γ _ц , 1H), 3.42 (t, J = 13,2 Γ _ц , 1H), 1.35 (d, J = 6,5 Γ _ц , 3H).

Пример 64

Определение ингибирующего эффекта (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина и его аналогов в отношении активности фермента ATR киназы с использованием эксперимента по определению активности фермента ATR киназы

Активность фермента ATR киназы измеряли, используя реагент HTRF (Cisbio), в 384-луночном планшете (Greiner, № 784075). Тестируемое соединение разбавляли до 4-кратной конечной концентрации реакционным буфером (содержащим 25 мМ 2-гидроксиэтил-пиперазин-2-этансульфоновую кислоту (HEPES) (pH 8,0), 10 мМ MnCl₂, 1% глицерина, 0,01% Brij-35, 5 мМ дитиотреитол (DTT) и 0,1% бычьего сывороточного альбумина (BSA)). В соответствующую лунку добавляли 2,5 мкл разбавленного раствора соединения, затем последовательно добавляли 2,5 мкл 80 нМ раствора субстрата (p53; Eurofins, № 14-952) и 2,5 мкл (2 нг/мкл) раствора фермента ATR/ATRIP (Eurofins, 14-953) и в конце добавляли 2,5 мкл 40 мкМ раствора АТФ. Смесь центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 минуты и проводили взаимодействие при комнатной температуре с защитой от света в течение 30 минут. Далее для остановки реакции добавляли 5 мкл содержащего этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) (250 мМ) стоп-раствора. После того, как в конце в каждую лунку добавляли по 5 мкл смеси для детекции (содержащей антитело к фосфо-p53 (ser15)-К (Cisbio, № 61P08KAE; 0,084 нг/мкл) и антитело к глутатион-S-трансферазе-d2 (GST-d2) (Cisbio, № 61GSTDLA; 5,00 нг/мкл)), измеряли значения сигналов флуоресценции при длинах волн 665 нм и 615 нм на приборе Envision 2104. Рассчитывали относительное соотношение сигналов флуоресценции: $\text{соотношение}_{665\text{нм}/615\text{нм}} - \text{соотношение}_{\text{для фона}}$, и степень ингибирования в % = $(1 - (\text{относительное соотношение сигналов флуоресценции в лунке с тестируемым соединением} - \text{относительное соотношение сигналов флуоресценции с положительным контролем}) / (\text{относительное соотношение сигналов флуоресценции в лунке с холостым контролем} - \text{относительное соотношение сигналов флуоресценции с положительным контролем})) \times 100$. Данные анализировали, применяя GraphPad Prism 6.0, аппроксимировали, используя уравнение кривой: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$, и рассчитывали значения IC₅₀ (концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование).

В Таблице 1 суммированы данные по ингибирующему эффекту соединений в отношении активности ATR киназы (IC₅₀).

В Таблице 2 суммированы данные по ингибирующему эффекту соединений в концентрации 50 нМ в отношении активности ATR киназы (% ингибирования).

Таблица 1

Пример	1	2	5	6	13	21
IC ₅₀ (нМ)	>10000	938	58,9	379	4	6,78
Пример	22	23	24	25	26	32
IC ₅₀ (нМ)	2,06	>1000	2	7	6	15
Пример	37	39	40	41	42	43
IC ₅₀ (нМ)	7	3	2	2	2	12
Пример	45	46	47	48	49	50
IC ₅₀ (нМ)	5	12	1	11	6	16
Пример	52	BAU-1895344				
IC ₅₀ (нМ)	9	42*				

*: это значение IC₅₀ получают путем сравнения с соединением примера 13.

Таблица 2

Пример	11	33	35	36	38	44
% ингибирования	63	27	71	63	90	58

Таким образом, как установлено в эксперименте по определению активности фермента ATR киназы, (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (соединение примера 13) и аналоги обладают сильным ингибирующим эффектом в отношении активности ATR киназы.

Пример 65

Определение ингибирующего эффекта (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина и его аналогов в отношении пролиферации клеток DU145 рака предстательной железы человека с использованием анализа с применением МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид)

Размороженные клетки DU145 рака предстательной железы человека культивировали и пересевали до тех пор, пока они не достигали удовлетворительной степени роста и уровня конфлюэнтности примерно 90%, и затем их использовали для проведения экспериментов. Клетки обрабатывали трипсиной и центрифугировали при 800 об./мин в течение 5 минут, супернатант отбрасывали, остаток

ресуспендировали в свежей порции среды (среды DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) + 10% FBS (фетальная телячья сыворотка) + заменимые аминокислоты) и проводили подсчет. Клетки высевали в 96-луночный планшет для культивирования клеток с плотностью 2000 клеток на одну лунку и инкубировали в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. Выполняли серийные разведения концентрированных растворов тестируемых веществ (в том числе тестируемых соединений и референсного соединения ВАУ-1895344) в DMSO в соотношениях 1:3 и 1:10 для получения 8 концентраций, соответственно. По 5 мкл растворов в каждой концентрации добавляли к 120 мкл среды (разведение в 25 раз) и перемешивали посредством встряхивания. По прошествии ночи из планшетов с клетками удаляли культуральную среду, в каждую лунку добавляли по 195 мкл свежей порции среды и, соответственно, добавляли по 5 мкл разбавленной среды, содержащей тестируемое соединение в соответствующей концентрации (конечные концентрации соединений показаны в Таблице 3, конечная концентрация DMSO составляет 1%), и планшет для культивирования затем помещали в инкубатор с 5% CO₂ при 37°C на 4 суток. После удаления исходного раствора в каждую лунку добавляли по 100 мкл свежей бессывороточной среды DMEM, содержащей МТТ (0,5 мг/мл), и культивирование продолжали. Через 4 часа исходный раствор удаляли, в каждую лунку добавляли по 100 мкл DMSO, 96-луночные планшеты встряхивали в течение 10 минут в темноте и помещали в многофункциональный ридер для измерения поглощения (оптической плотности (OD)) при длинах волн 552/690 нм. Для анализа данных использовали GraphPad Prism 6.0. Ингибирующую активность соединений в отношении пролиферации клеток определяли на основании графика зависимости жизнеспособности клеток от логарифма концентрации соединений. Жизнеспособность клеток (%) = $(OD_{\text{соединения}} - OD_{\text{фона}}) / (OD_{\text{DMSO}} - OD_{\text{фона}}) \times 100$. Значение IC₅₀ получали, используя аппроксимацию уравнения сигмоидальной кривой зависимости доза-ответ $Y = 100 / (1 + 10^{(\text{Log}C - \text{Log}IC_{50})})$, где C представлял собой концентрацию соединения.

В Таблице 3 суммированы данные по ингибирующему эффекту соединений в отношении пролиферации клеток DU145 рака предстательной железы человека.

Таблица 3

Пример	2	3	4	6	7	8	9	10
IC ₅₀ (нМ)	1217	1097	1093	913,7	1196	1108	1631	2298
Пример	13	16	ВАУ-1895344					

IC ₅₀ (нМ)	130,9	1374	33,92*					
-----------------------	-------	------	--------	--	--	--	--	--

*: это значение IC₅₀ получают путем сравнения с соединением примера 13.

Таким образом, как установлено в анализе с применением МТТ, (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (соединение примера 2) обладает ингибирующим эффектом в отношении пролиферации клеток DU145. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (соединение примера 13) обладает сильным ингибирующим эффектом в отношении пролиферации клеток DU145.

Пример 66

Определение ингибирующего эффекта (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина и его аналогов в отношении пролиферации клеток NCI-H460 рака легкого человека с использованием анализа с применением МТТ

Размороженные клетки NCI-H460 рака легкого человека культивировали и пересеивали до тех пор, пока они не достигали удовлетворительной степени роста и уровня конfluenceности примерно 90%, и затем их использовали для проведения экспериментов. Клетки обрабатывали трипсиной и центрифугировали при 800 об./мин в течение 5 минут, супернатант отбрасывали, остаток ресуспендировали в свежей порции среды (среды 1640 + 10% FBS) и проводили подсчет. Клетки высевали в 96-луночный планшет для культивирования клеток с плотностью 2000/4000 клеток на одну лунку и инкубировали в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. Выполняли серийные разведения концентрированных растворов тестируемых веществ (в том числе тестируемых соединений и референсного соединения VAY-1895344) в DMSO в соотношениях 1:3 и 1:10 для получения 8 концентраций, соответственно. По 5 мкл растворов в каждой концентрации добавляли к 120 мкл среды (разведение в 25 раз) и перемешивали посредством встряхивания. По прошествии ночи из планшетов с клетками удаляли культуральную среду, в каждую лунку добавляли по 195 мкл свежей порции среды и, соответственно, добавляли по 5 мкл разбавленной среды, содержащей тестируемое соединение в соответствующей концентрации (конечная концентрация DMSO составляет 1‰), и планшет для культивирования затем помещали в инкубатор с 5% CO₂ при 37°C на 4 суток. После удаления исходного раствора в каждую лунку добавляли по 100 мкл свежей бессывороточной среды DMEM, содержащей МТТ (0,5

мг/мл), и культивирование продолжали. Через 4 часа исходный раствор удаляли, в каждую лунку добавляли по 100 мкл DMSO, 96-луночные планшеты встряхивали в течение 10 минут в темноте и помещали в многофункциональный ридер для измерения поглощения при длинах волн 552/690 нм. Жизнеспособность клеток (%) = $(OD_{\text{соединения}} - OD_{\text{фона}}) / (OD_{\text{DMSO}} - OD_{\text{фона}}) \times 100$. Для анализа данных использовали GraphPad Prism 6.0. Ингибирующую активность соединений в отношении пролиферации клеток определяли на основании графика зависимости жизнеспособности клеток от логарифма концентрации соединений. Значение IC₅₀ получали, используя аппроксимацию уравнения сигмоидальной кривой зависимости доза-ответ $Y = 100 / (1 + 10^{(\text{Log}C - \text{LogIC}_{50}))}$, где C представлял собой концентрацию соединения.

В Таблице 4 суммированы данные по ингибирующему эффекту (IC₅₀) соединений в отношении пролиферации клеток NCI-H460 рака легкого человека.

Таблица 4

Пример	2	3	4	5	6	7	8	9
IC ₅₀ (нМ)	907,2	1038	531,0	1607	321,9	863,5	409,4	582,8
Пример	10	11	12	13	15	16	21	22
IC ₅₀ (нМ)	1114	158,8	>10000	41,33	1916	526,8	243,8	1149
Пример	23	24	25	26	27	32	33	34
IC ₅₀ (нМ)	1801	27,84	40,36	55,24	286,7	78,58	255,9	1522
Пример	35	36	37	38	39	40	41	42
IC ₅₀ (нМ)	170,7	115,9	58,76	418,7	26,05	17,35	48,75	30,63
Пример	43	44	45	46	47	48	49	50
IC ₅₀ (нМ)	18,19	289,1	78,80	77,81	18,18	155,7	43,02	86,82
Пример	51	52	55	61	ВAУ-1895344			
IC ₅₀ (нМ)	76,33	26,34	95,31	169,1	21,47*			

*: это значение IC₅₀ получают путем сравнения с соединением примера 13.

Таким образом, как установлено в анализе с применением МТТ, (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (соединение примера 2) обладает ингибирующим эффектом в отношении пролиферации клеток NCI-H460. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (соединение примера 13) и аналоги обладают сильным ингибирующим эффектом в отношении пролиферации

клеток NCI-H460.

Пример 67

Определение ингибирующего эффекта (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина и его аналогов в отношении пролиферации клеток LoVo рака толстой кишки человека с использованием анализа с применением МТТ

Размороженные клетки LoVo рака толстой кишки человека культивировали и пересеивали до тех пор, пока они не достигали удовлетворительной степени роста и уровня конfluence примерно 90%, и затем их использовали для проведения экспериментов. Клетки обрабатывали трипсиной и центрифугировали при 800 об./мин в течение 5 минут, супернатант отбрасывали, остаток ресуспендировали в свежей порции среды (среды 1640 + 10% FBS) и проводили подсчет. Клетки высевали в 96-луночный планшет для культивирования клеток с плотностью 2000/4000 клеток на одну лунку и инкубировали в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. Выполняли серийные разведения концентрированных растворов тестируемых веществ (в том числе тестируемых соединений и референсного соединения BAY-1895344) в DMSO в соотношениях 1:3 и 1:10 для получения 8 концентраций, соответственно. По 5 мкл растворов в каждой концентрации добавляли к 120 мкл среды (разведение в 25 раз) и перемешивали посредством встряхивания. По прошествии ночи из планшетов с клетками удаляли культуральную среду, в каждую лунку добавляли по 195 мкл свежей порции среды и, соответственно, добавляли по 5 мкл разбавленной среды, содержащей тестируемое соединение в соответствующей концентрации (конечная концентрация DMSO составляет 1%), и планшет для культивирования затем помещали в инкубатор с 5% CO₂ при 37°C на 4 суток. После удаления исходного раствора в каждую лунку добавляли по 100 мкл свежей бессывороточной среды DMEM, содержащей МТТ (0,5 мг/мл), и культивирование продолжали. Через 4 часа исходный раствор удаляли, в каждую лунку добавляли по 100 мкл DMSO, 96-луночные планшеты встряхивали в течение 10 минут в темноте и помещали в многофункциональный ридер для измерения поглощения при длинах волн 552/690 нм. Жизнеспособность клеток (%) = $(OD_{\text{соединения}} - OD_{\text{фона}}) / (OD_{\text{DMSO}} - OD_{\text{фона}}) \times 100$. Для анализа данных использовали GraphPad Prism 6.0. Ингибирующую активность соединений в отношении пролиферации клеток определяли на основании графика зависимости жизнеспособности клеток от логарифма концентрации соединений. Значение IC₅₀ получали, используя аппроксимацию

уравнения сигмоидальной кривой зависимости доза-ответ $Y = 100/(1 + 10^{(\text{Log}C - \text{LogIC}_{50}))}$, где C представлял собой концентрацию соединения.

В Таблице 5 суммированы данные по ингибирующему эффекту (IC_{50}) соединений в отношении пролиферации клеток LoVo рака толстой кишки человека.

Таблица 5

Пример	5	11	12	13	15	21	22	23
IC_{50} (нМ)	557,2	167,7	3226	53,5	597,3	155,1	854,3	1528
Пример	24	25	26	27	32	33	34	35
IC_{50} (нМ)	34,39	61,92	68,20	124,0	87,31	230,3	953,3	75,39
Пример	36	37	38	39	40	41	42	43
IC_{50} (нМ)	114,0	45,02	127,9	30,74	21,83	49,52	44,69	23,12
Пример	44	45	46	47	48	49	50	51
IC_{50} (нМ)	138,2	84,15	72,80	20,73	133,4	32,94	59,87	76,66
Пример	52	55	61	ВАУ-1895344				
IC_{50} (нМ)	41,87	51,02	175,3	26,02				

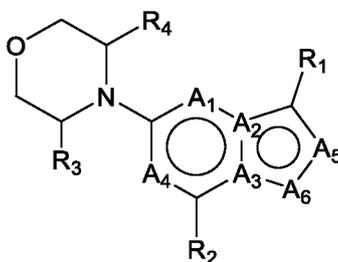
*: это значение IC_{50} получают путем сравнения с соединением примера 13.

Таким образом, как установлено в анализе с применением МТТ, (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин (соединение примера 2) обладает ингибирующим эффектом в отношении пролиферации клеток LoVo. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин (соединение примера 13) и аналоги обладают сильным ингибирующим эффектом в отношении пролиферации клеток LoVo.

Теперь, после полного описания настоящего изобретения, специалисту средней квалификации в данной области техники будет понятно, что аналогичные действия могут быть выполнены в широком и эквивалентном диапазоне условий, композиций и других параметров без влияния на объем изобретения или любого его воплощения. Все патенты, патентные заявки и публикации, процитированные в данном описании, полностью включены в данное описание посредством ссылки во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



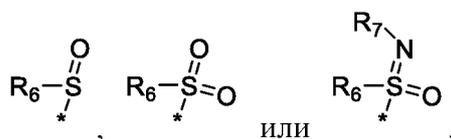
I

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, изотопно-замещенное производное, сольват или фармацевтически приемлемая соль либо их смесь или их пролекарство, где:

A₁ и A₄-A₆ независимо представляют собой CR₅ или N;

A₂ и A₃ независимо представляют собой N или C при условии, что по меньшей мере один из A₂ и A₃ представляет собой N;

R₁ представляет собой возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенный гетероарил,



где * указывает место присоединения данной группы к остальной части соединения;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, -NR₈R₉, -(CO)R₈, -(CO)OR₈, -(CO)NR₈R₉, -(SO)R₆, -(SO₂)R₆, -SR₆, -(SO₂)NR₈R₉, -NR₈(SO₂)R₆, -((SO)=NR₇)R₁₀, -N=(SO)R₆R₁₀, -SiR₇R₁₀R₁₁, -(PO)(OR₈)₂, -(PO)(OR₈)R₁₀ или -(PO)(R₁₀)₂, где каждый из указанных C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен;

R₃ и R₄ независимо представляют собой водород или C₁-C₆алкил;

R₅ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₂-

С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, amino, нитро, циано, ациламино, ацилокси, гидрокси, тиол, алкилтиол, азидо или карбокси; где каждый из указанных С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, amino, ациламино, ацилокси, гидрокси, тиола, алкилтиола и карбокси возможно замещен;

R₆ представляет собой возможно замещенный алкил или возможно замещенный фенил;

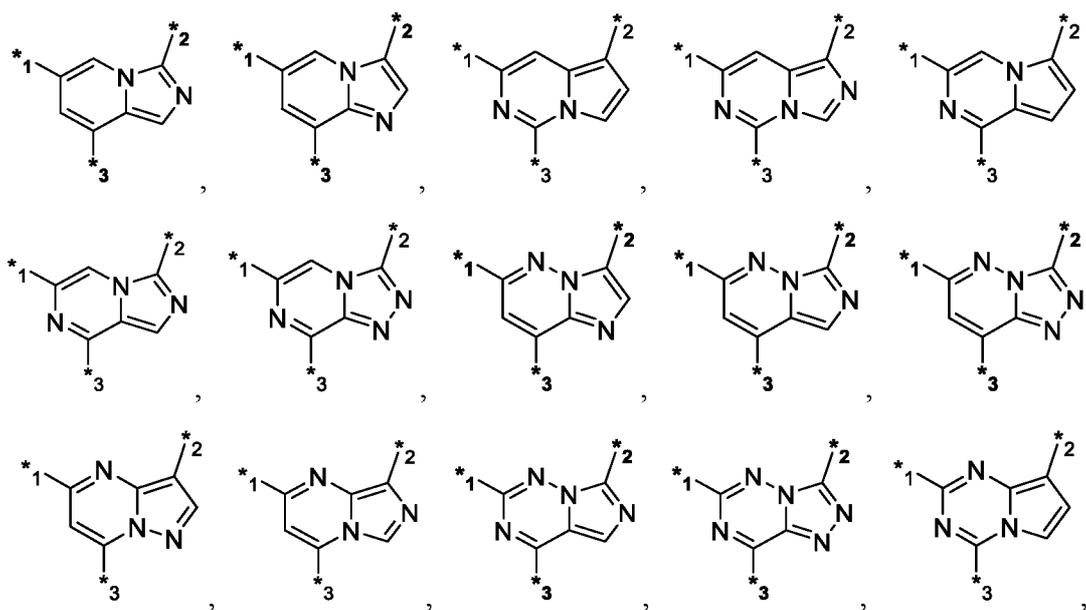
R₇ представляет собой водород, возможно замещенный алкил, -(CO)OR₈ или -(CO)NR₈R₉;

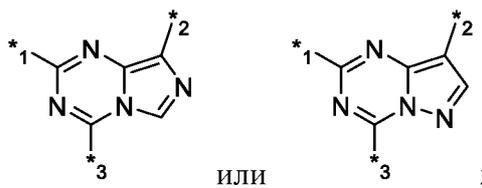
R₈ и R₉ независимо представляют собой водород, возможно замещенный С₁-С₁₀алкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил; или R₈ и R₉ в группе -(CO)NR₈R₉ вместе с N и С, к которым они присоединены, образуют возможно замещенную 4-7-членную циклическую аминогруппу, которая возможно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

R₁₀ представляет собой С₁-С₄алкил или, в случае -N=(SO)R₆R₁₀, R₆ и R₁₀ вместе с S, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклоалкил; и

R₁₁ представляет собой водород или С₁-С₄алкил.

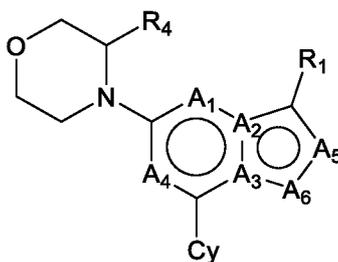
2. Соединение по п. 1, где А₁ представляет собой N или CH; пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий А₁, А₂, А₃, А₄, А₅ и А₆, представляет собой:





где $*_1$, $*_2$ и $*_3$ означают места присоединения этой группы к морфолинилу, R_1 и R_2 в этом соединении, соответственно.

3. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы II:



II,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, изотопно-замещенное производное, сольват или фармацевтически приемлемая соль либо их смесь или их пролекарство, где:

A_1 - A_6 , R_1 и R_4 являются такими, как определено в п. 1;

Cy представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, карбоциклическую группу, гетероциклическую группу, арил, гетероарил, $-NR_8R_9$, $-NR_8(SO_2)R_6$ или $-N=(SO)R_6R_{10}$; где каждый из указанных C_3 - C_6 циклоалкила, карбоциклической группы, гетероциклической группы, арила и гетероарила возможно замещен;

R_6 представляет собой возможно замещенный алкил или возможно замещенный фенил;

R_8 и R_9 каждый независимо представляет собой водород, возможно замещенный C_1 - C_{10} алкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил; или R_8 и R_9 вместе представляют собой возможно замещенную 4-7-членную циклическую аминогруппу, которая возможно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S;

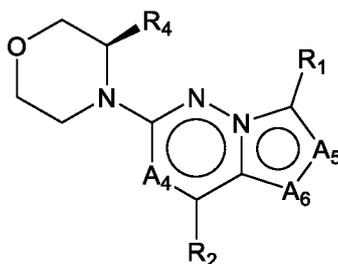
R_{10} представляет собой C_1 - C_4 алкил или, в случае $-N=(SO)R_6R_{10}$, R_6 и R_{10} вместе с S, в котором они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклоалкил.

4. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формул

R_2 представляет собой возможно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенный гетероарил; и

R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

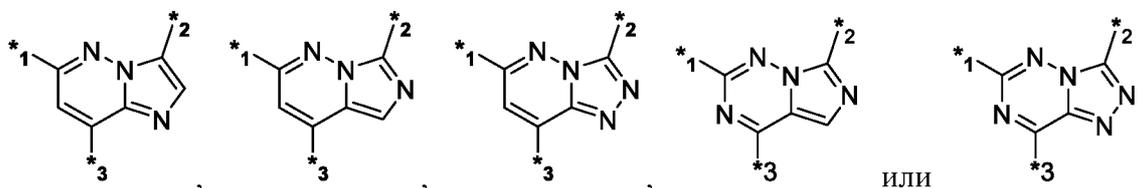
6. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы IV:



IV,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, изотопно-замещенное производное, сольват или их фармацевтически приемлемая соль либо их смесь или их пролекарство; где A_4 , A_5 , A_6 , R_1 , R_2 и R_4 являются такими, как определено в п. 1.

7. Соединение по п. 6, где пента-конденсированный гекса-гетероарил, содержащий A_4 , A_5 и A_6 , представляет собой:



R_1 представляет собой возможно замещенный алкилсульфонил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу, возможно замещенный циклоалкил или возможно замещенный гетероарил;

R_2 представляет собой возможно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, возможно замещенный арил, возможно замещенную гетероциклическую группу или возможно замещенный гетероарил; и

R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где

R_1 представляет собой сульфонил, замещенный C_1 - C_4 алкилом; или пиразолил, пирролил или имидазолил, возможно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкокси и amino; и/или

Су или R₂ представляет собой возможно замещенный циклопропил, возможно замещенный фенил, возможно замещенный пиразолил, возможно замещенный пирролил, возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный триазолил, возможно замещенный фуранил, возможно замещенный пиридил, возможно замещенный пиримидинил, возможно замещенный морфолинил, возможно замещенный дигидропиранил, возможно замещенный тетрагидропиранил или возможно замещенный пирролопиридил; где заместитель у R₂ выбран из группы, состоящей из возможно замещенного C₁-C₆алкила, циано, гидроксигруппы, карбоксила, аминогруппы, галогена, возможно замещенного алкилсульфинила и возможно замещенного алкилсульфонила.

9. Соединение по п. 1, где

A₁ представляет собой N, A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой C, A₄ представляет собой CR₅, A₅ представляет собой CR₅, A₆ представляет собой N; R₁ представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил и имидазолил), возможно замещенный 1-2 C₁-C₄алкилами, как например, пиразолил, возможно замещенный C₁-C₃алкилом; R₂ представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пиридинил, пирролопиридинил и имидазолил), возможно замещенный одним или двумя C₁-C₄алкилами, арил (предпочтительно, фенил), возможно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкилсульфонила и галогена, или гетероциклическую группу (предпочтительно, морфолинильную), возможно замещенную одним или двумя C₁-C₄алкилами, такую как 2,6-диC₁-C₄алкил-морфолинил; один из R₃ и R₄ представляет собой H, другой представляет собой C₁-C₄алкил; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, предпочтительно, H; или

A₁ представляет собой N, A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой C, A₄ представляет собой CR₅, A₅ представляет собой N, A₆ представляет собой CR₅; R₁ представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил и имидазолил, более предпочтительно, пиразолил), возможно замещенный 1-2 C₁-C₄алкилами, как например, пиразолил, возможно замещенный C₁-C₃алкилом; R₂ представляет собой гетероарил (предпочтительно, пиразолил, пирролил, пиридинил, пирролопиридинил, пиримидинил, триазолил и имидазолил), возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкилсульфонила, C₁-C₄алкилсульфинила, C₁-C₄алкила, возможно замещенного одним-тремя атомами

галогена, арил (предпочтительно, фенил), возможно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, -CN, C₁-C₄алкилсульфонила и галогена, или гетероциклическую группу (предпочтительно, морфолинильную, дигидропиранильную и тетрагидропиранильную), возможно замещенную одним или двумя C₁-C₄алкилами; R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄алкила; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, предпочтительно, H; или

A₁ представляет собой N, A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой C, A₄ представляет собой CR₅, A₅ представляет собой N, A₆ представляет собой CR₅; R₁ представляет собой пиразолил, возможно замещенный C₁-C₃алкилом; R₂ представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, замещенного одним-тремя атомами галогена; R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄алкила; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, предпочтительно, H; в других предпочтительных воплощениях R₂ представляет собой пиразолил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, замещенного одним-тремя атомами галогена, при этом самое большее один из атомов азота пиразолила замещен заместителем; предпочтительно, замещен один атом азота пиразолила; в других или альтернативных воплощениях один из R₃ и R₄ представляет собой H, а другой представляет собой R-метил; или

A₁ и A₄-A₆ независимо представляют собой N или CR₅; A₂ и A₃ независимо представляют собой C или N; R₁ представляет собой пиразолил, возможно замещенный C₁-C₃алкилом; R₂ представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, замещенного одним-тремя атомами галогена; R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄алкила; и каждый R₅ независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил; предпочтительно, H.

10. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;

- (R)-3-метил-4-(8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-(2-фторфенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-морфолинил-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (2S,6R)-2,6-диметил-4-(6-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолина;
- 4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;
- 4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(3-(1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пироло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(5-(метилсульфонил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирроло[1,2-c]пиримидин-3-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(1-(метилсульфонил)-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,5-c]пиримидин-7-ил)морфолина;
- (R)-3-метил-4-(6-(метилсульфонил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-

ил)пирроло[1,2-а]пиразин-3-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(3-(метилсульфонил)-8-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиррол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиррол-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(7-(1H-имидазол-4-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(6-метилпиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(4-(2-фторфенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4,7-ди(1H-пиразол-5-ил)имидазол[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиримидин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,2,4]триазин-6-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-a][1,3,5]триазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(4-циклопропил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(S)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(3R,5R)-3,5-диметил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(4-(метилсульфонил)фенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(*o*-толил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(2-метилпиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(4-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(4-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-морфолино-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(3R)-3-метил-4-(4-(2-метил-6-(метилсульфинил)пиридин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(3-метилпиридин-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-3-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-

ил)бензонитрила;

(R)-4-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(7-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина;

(R)-4-(4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

(R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, изотопно-замещенное производное, сольват или фармацевтически приемлемая соль либо их смесь.

11. Применение соединения по любому из пп. 1-10 или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, изотопно-замещенного производного, сольвата или фармацевтически приемлемой соли либо их смеси или их пролекарств в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения опосредуемого ATR (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственной) киназой заболевания; предпочтительно, указанное заболевание представляет собой рак.

12. Применение по п. 11, где рак выбран из рака печени, меланомы, болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом, острого лимфоцитарного лейкоза, хронического

лимфоцитарного лейкоза, множественной миеломы, нейробластомы, карциномы молочной железы, карциномы яичников, карциномы легкого, опухоли Вильмса, карциномы шейки матки, карциномы яичка, саркомы мягких тканей, первичной макроглобулинемии, карциномы мочевого пузыря, хронического гранулоцитарного лейкоза, первичной карциномы головного мозга, злокачественной меланомы, мелкоклеточной карциномы легкого, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, злокачественной инсулиномы поджелудочной железы, злокачественной карциноидной карциномы, хориокарциномы, грибовидного микоза, карциномы головы и шеи, остеогенной саркомы, карциномы поджелудочной железы, острого гранулоцитарного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, рабдомиосаркомы, саркомы Капоши, карциномы мочевого тракта, карциномы щитовидной железы, карциномы пищевода, злокачественной гиперкальциемии, гиперплазии шейки матки, почечноклеточной карциномы, карциномы эндометрия, истинной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, карциномы коры надпочечника, рака кожи или карциномы предстательной железы.

13. Применение по п. 12, где лекарственное средство дополнительно содержит по меньшей мере одно известное противораковое лекарственное средство или его фармацевтически приемлемую соль; предпочтительно, противораковое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: бусульфана, мелфалана, хлорамбуцила, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, бендамустина, цис-платина, митомицина С, блеомицина, карбоплатина, камптотецина, иринотекана, топотекана, доксорубицина, эпирубицина, акларубицина, митоксантрона, метилгидроксиэллиптицина, этопозиды, 5-азациитидина, гемцитабина, 5-фторурацила, капецитабина, метотрексата, 5-фтор-2'-дезоксидеокси-уридина, флударабина, неларабина, ага-С (цитарабина), пралатрексата, пеметрекседа, гидроксимочевина, тиогуанина, колхицина, винбластин, винкристина, винорелбина, паклитаксела, иксабепилона, кабацитаксела, доцетаксела, mAb (моноклонального антитела), панитумумаба, нецитумумаба, ниволумаба, пембролизумаба, рамуцирумаба, бевацизумаба, пертузумаба, трастузумаба, цетуксимаба, обинтузумаба, офатумумаба, ритуксимаба, алектумумаба, ибритумумаба, тоситумумаба, брентуксимаба, даратумумаба, элотузумаба, T-DM1, офатумумаба, динутуксимаба, блинатумумаба, ипилимумаба, авастин, герцептин, мабтеры, иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб, афатиниб, церитиниб, алектиниб, кризотиниб, эрлотиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб,

нилотиниба, дазатиниба, пазопаниба, торизела, эверолимуса, вориностата, ромидепсина, панобиностата, белиностата, тамоксифена, летрозоло, фулвестранта, митогуазона, октреотида, ретиноевой кислоты, триоксида мышьяка, золедроновой кислоты, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, висмодегиба, сонидегиба, деносумаба, талидомида, леналидомида, венетоклакса, алдеслейкина (рекомбинантного интерлейкина-2 человека), сипулейцела-Т (вакцины для терапии рака предстательной железы), палбоциклиба, олапариба, нирапариба, рукапариба, талазопариба и сенапариба.

14. Применение по п. 11, где лекарственное средство используют в сочетании с лучевой терапией.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель; предпочтительно композиция дополнительно включает по меньшей мере одно известное противораковое лекарственное средство или его фармацевтически приемлемые соли; предпочтительно, по меньшей мере одно известное противораковое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: бусульфана, мелфалана, хлорамбуцила, циклофосфида, ифосфида, темозоломида, бендамустина, цис-платина, митомицина С, блеомицина, карбоплатина, камптотецина, иринотекана, топотекана, доксорубицина, эпирубицина, акларубицина, митоксантрона, метилгидроксиэллиптицина, этопозид, 5-азацитидина, гемцитабина, 5-фторурацила, капецитабина, метотрексата, 5-фтор-2'-дезоксидеокси-уридина, флударабина, неларабина, ага-С, пралатрексата, пеметрекседа, гидроксимочевина, тиогуанина, колхицина, винбластин, винкристина, винорелбина, паклитаксела, иксабепилона, кабазитаксела, доцетаксела, mAb, панитумумаба, нецитумумаба, ниволумаба, пембролизумаба, рамуцирумаба, бевацизумаба, пертузумаба, трастузумаба, цетуксимаба, обинутузумаба, офатумумаба, ритуксимаба, алемтузумаба, ибритумомаба, тоситумомаба, брентуксимаба, даратумумаба, элотузумаба, T-DM1, офатумумаба, динутуксимаба, блинатумомаба, ипилимумаба, авастин, герцептин, мабтеры, иматиниба, гифитиниба, эрлотиниба, осимертиниба, афатиниба, церитиниба, алектиниба, кризотиниба, эрлотиниба, лапатиниба, сорафениба, сунитиниба, нилотиниба, дазатиниба, пазопаниба, торизела, эверолимуса, вориностата, ромидепсина, панобиностата, белиностата, тамоксифена, летрозоло, фулвестранта, митогуазона, октреотида, ретиноевой кислоты, триоксида мышьяка, золедроновой кислоты, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, висмодегиба, сонидегиба, деносумаба,

талидомида, леналидомида, венетоклакса, алдеслейкина (рекомбинантного интерлейкина-2 человека), сипулейцела-Т (вакцины для терапии рака предстательной железы), палбоциклиба, олапариба, нирапариба, рукапариба, талазопариба и сенапариба.