

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390208** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.05.30

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.06

(54) **ИНГИБИТОРЫ ATR И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) PCT/CN2020/107884; PCT/
CN2020/110005; PCT/CN2021/085190;
PCT/CN2021/105708

(32) 2020.08.07; 2020.08.19; 2021.04.02;
2021.07.12

(33) CN

(86) PCT/CN2021/111278

(87) WO 2022/028598 2022.02.10

(71) Заявитель:
**АНТЕНДЖИН ДИСКАВЕРИ
ЛИМИТЕД (CN)**

(72) Изобретатель:

**Шань Бо, Хоу Бин, Юйвэнь Хуэй,
Чэнь Пэн, Ши Чжунян, Гу Чжэнсун,
Чэнь Пин, Цай Чжэньвэй, Мэй Джей
(CN)**

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к новым соединениям, полезным в качестве ингибиторов киназы ATR, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения путем введения этих соединений или фармацевтических композиций.

A1

202390208

202390208

A1

PCT/CN2021/111278

МПК: C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

ИНГИБИТОРЫ ATR И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**Область изобретения**

Настоящее изобретение в основном относится к новым соединениям, полезным в качестве ингибиторов ATR (фактора, связанного с атаксией в сочетании с телеангиэктазией и с белком Rad3), а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения путем введения этих соединений или фармацевтических композиций.

Предшествующий уровень техники

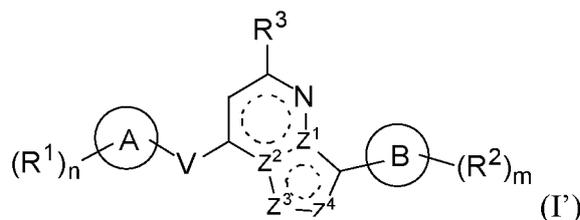
Протеинкиназа ATR (также известная как FRAP-связанный белок 1; FRP1, MEC1, SCKL, SECKL1) является членом семейства PI3-киназоподобных киназных (PIKK) белков, участвующих в восстановлении и поддержании генома и его стабильности. Она важна для жизнеспособности реплицирующихся клеток и активируется во время S-фазы, чтобы регулировать активацию точек начала репликации и восстанавливать поврежденные репликационные вилки. Таким образом, ингибиторы ATR обладают потенциалом, чтобы стать эффективным средством для лечения рака.

Несмотря на достигнутый прогресс в отношении ингибиторов ATR, в данной области техники все еще существует острая потребность в разработке улучшенных фармацевтических препаратов, обладающих ингибиторной активностью в отношении ATR.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены соединения, включая их стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и пролекарства, которые способны ингибировать протеинкиназу ATR. Также предложены способы применения таких соединений для лечения различных заболеваний или состояний, таких как рак.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Z¹ представляет собой C или N;

Z² представляет собой C или N;

Z^3 представляет собой CR^d , N, O, S, $S(O)$ или $S(O)_2$;

Z^4 представляет собой CH или N;

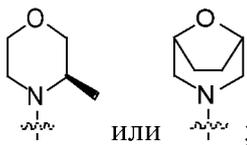
V представляет собой прямую связь или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^e или $-N(R^a)-$;

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^1 в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2(R^b)$, $-S(O)(NH)(R^b)$ и $-P(O)(R^b)_2$;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

R^2 в каждом случае представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил;



R^3 представляет собой или ;

R^a и R^d каждый независимо представляет собой водород, галоген или алкил;

R^b представляет собой алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, где указанные циклоалкил, гетероцикл и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним R^c ;

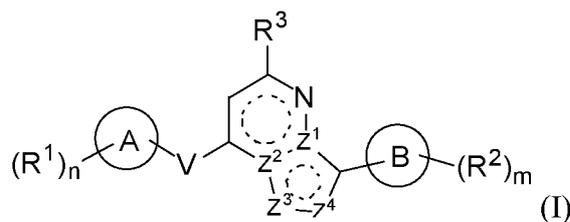
R^c выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, амина, алкила, алкоксила и галогеналкила;

R^e представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Z^1 представляет собой C или N;

Z^2 представляет собой С или N;

Z^3 представляет собой СН, N или S;

Z^4 представляет собой СН или N;

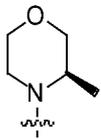
V представляет собой прямую связь или $-N(R^a)-$;

кольцо А отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$;

кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

R^2 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил;

R^3 представляет собой  или  ;

R^a представляет собой водород или алкил;

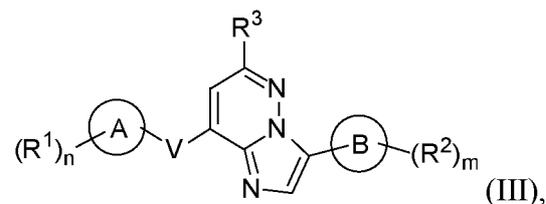
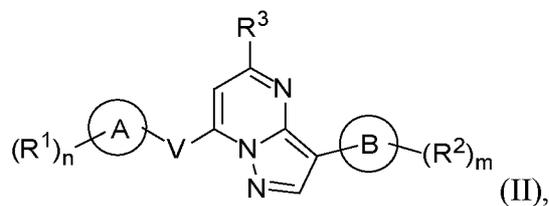
R^b представляет собой алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, где указанные циклоалкил, гетероцикл и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним R^c ;

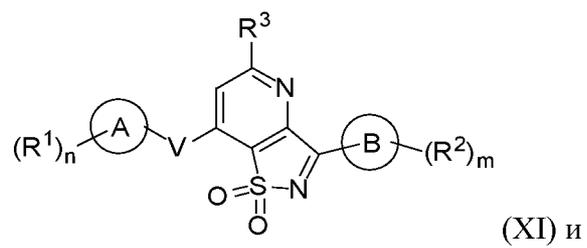
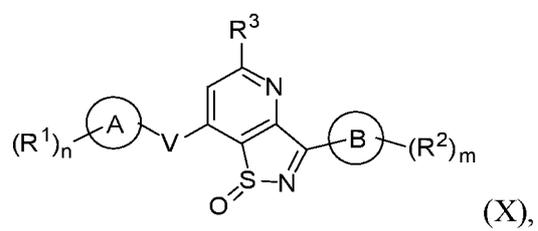
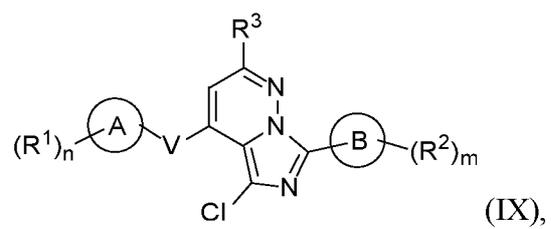
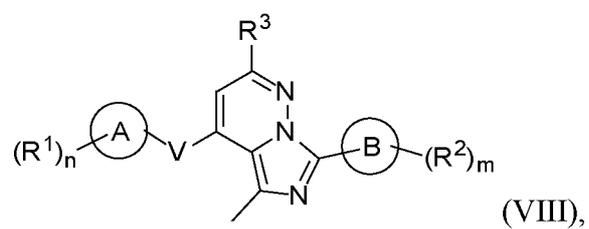
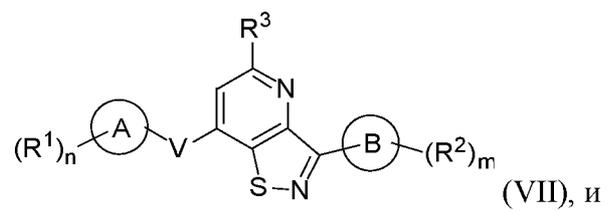
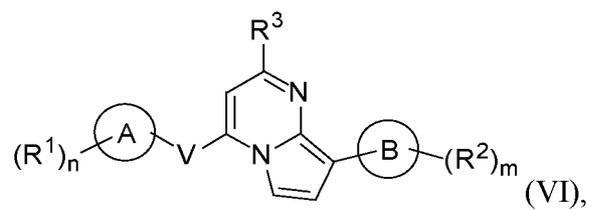
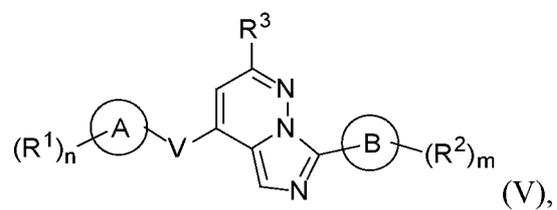
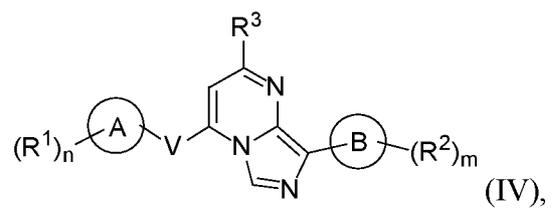
R^c выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, амино, алкила, алкоксила и галогеналкила;

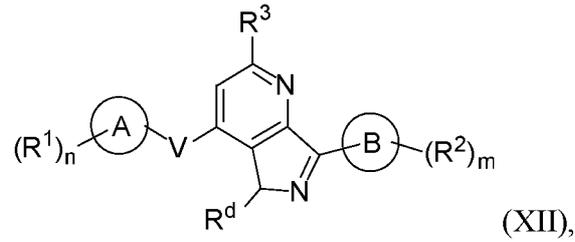
n равен 0, 1, 2 или 3; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из:

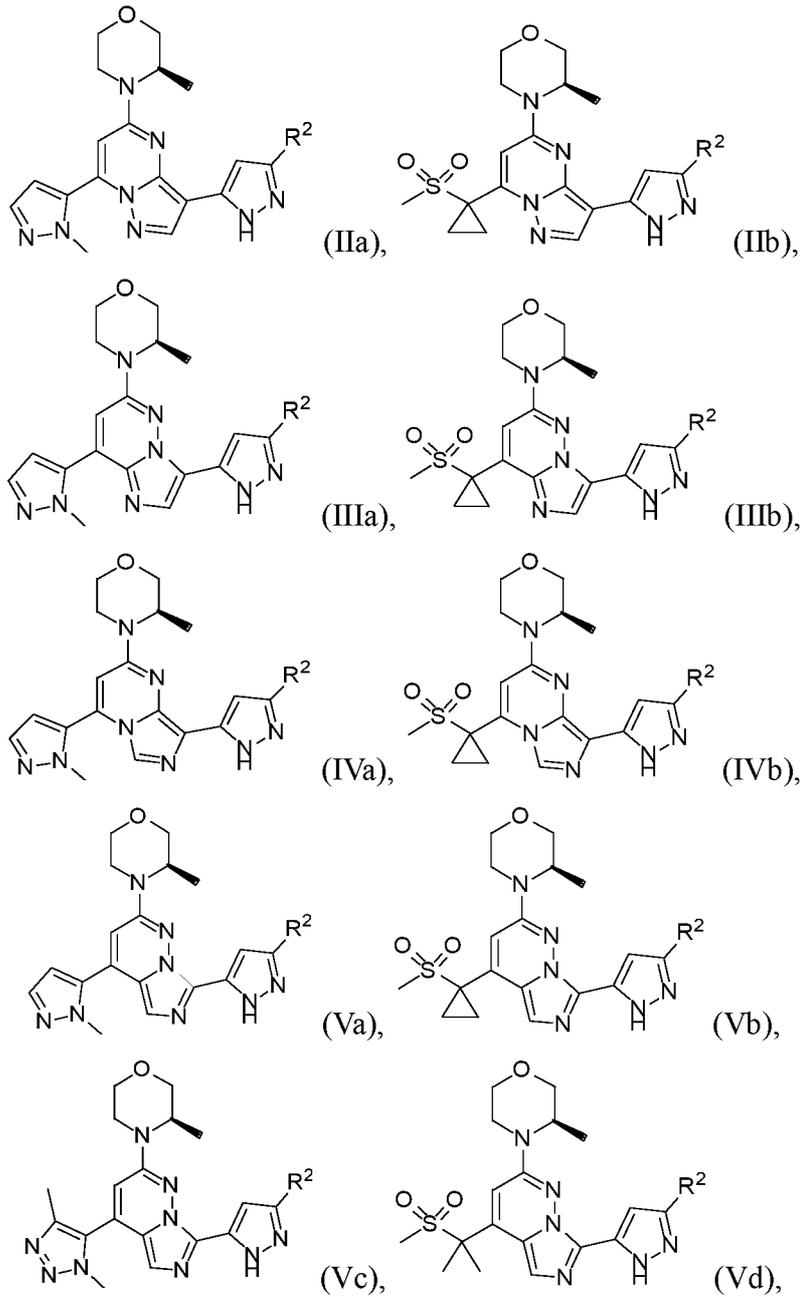


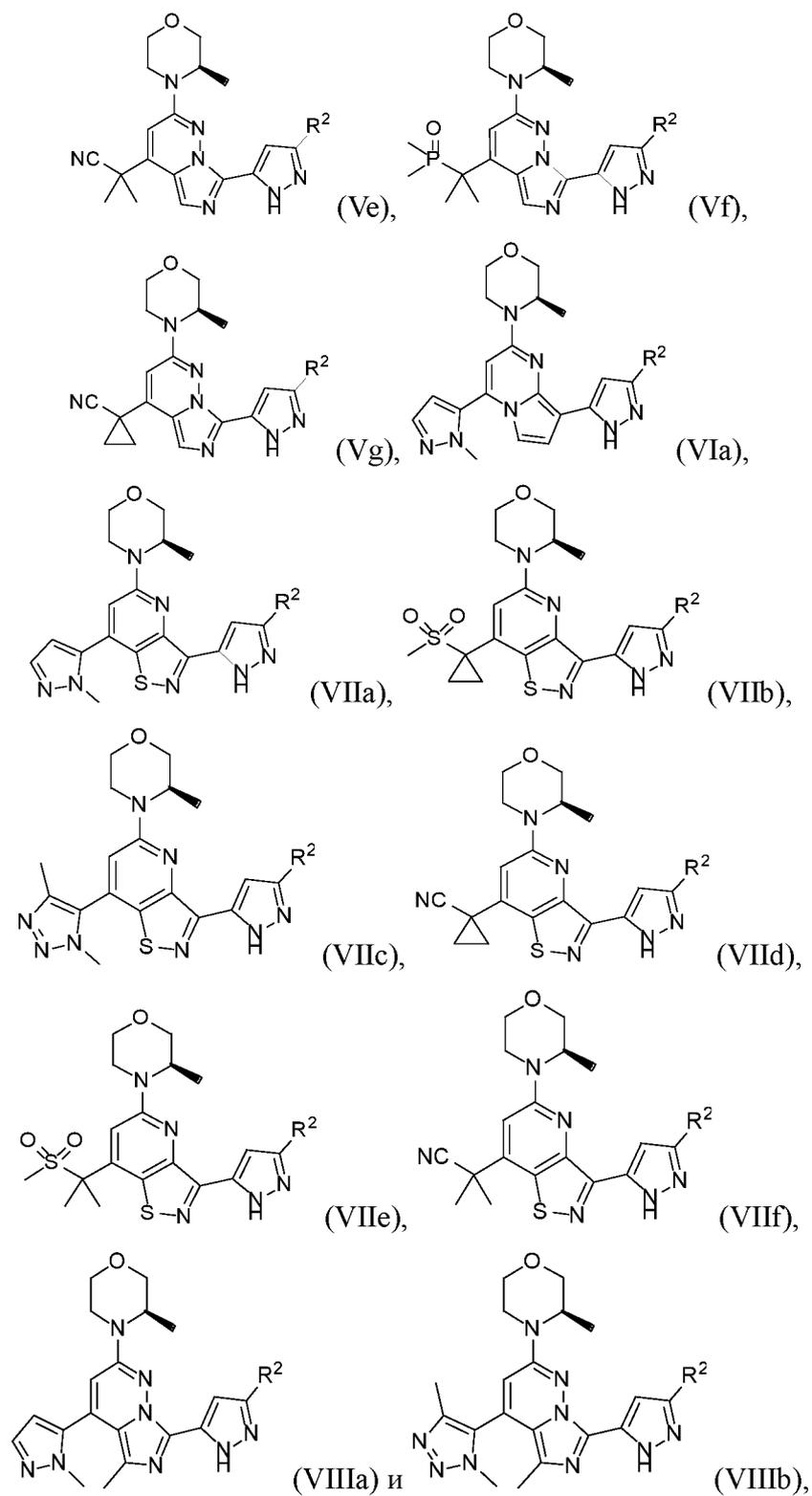




или его фармацевтически приемлемая соль.

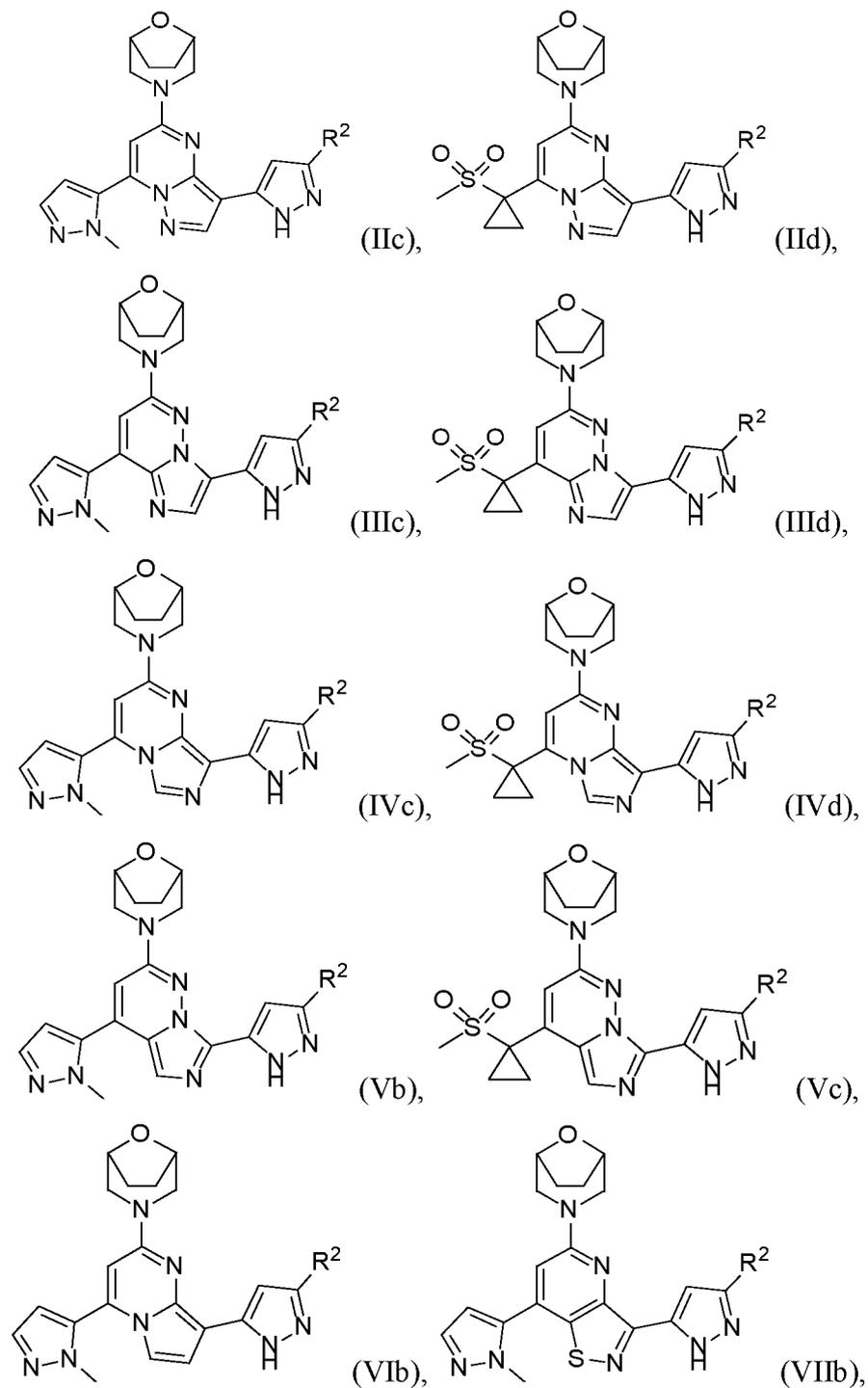
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения рака.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложены соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования киназы ATR у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Далее будет сделана подробная ссылка на некоторые воплощения настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в соответствии с приведенными воплощениями, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими воплощениями. Напротив, настоящее изобретение предназначено для охвата всех вариантов, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Специалист в данной области техники сможет определить множество способов и материалов, подобных или эквивалентных описанным здесь, которые могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если одна или более чем одна из включенных ссылок и аналогичных материалов отличается или противоречит настоящей заявке, включая определенные термины, использование терминов, описанные методы или тому подобное, но не ограничиваясь ими, настоящее изобретение имеет преимущественную силу. Все ссылки, патенты, заявки на патенты, цитируемые в настоящем изобретении, включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

Следует принимать во внимание, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для лучшего понимания описаны в контексте отдельных воплощений, также могут быть представлены в комбинации в одном воплощении. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного воплощения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Следует отметить, что используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа тех же понятий, если в контексте четко не оговорено иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество соединений.

Определения

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версией CAS (Химическая реферативная служба), Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренний переплет, и конкретные функциональные группы обычно определяют, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группировки и реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 2nd Edition, University Science Books, Sausalito, 2006; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 3rd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, 2018; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004; полное содержание каждого из которых включено в данное описание посредством ссылки.

Обычно, используемая здесь номенклатура и описанные здесь лабораторные методы органической химии, медицинской химии и фармакологии хорошо известны и широко используются в данной области техники. Если не оговорено особо, все технические и научные термины, используемые здесь, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Следует отметить, что в случае расхождения между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, большее значение следует придавать изображенной структуре. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должна быть интерпретирована как включающая все ее стереоизомеры.

В различных местах настоящего изобретения описаны связывающие заместители. Там, где в структуре определено требуется связывающая группа, переменные Маркуша, перечисленные для такой группы считаются связывающими группами. Например, если в структуре требуется связывающая группа, и определение группы Маркуша для такой переменной включает «алкил», тогда очевидно, что «алкил» представляет собой связывающую алкиленовую группу.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приведен без указания атома, посредством которого такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан посредством любого атома в такой формуле. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда какая-либо переменная (например R^i) встречается более одного раза в любой части или формуле соединения, ее определение в каждом конкретном случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 группировками R^i , тогда группа может быть возможно замещена группировками R^i в количестве до двух, и R^i в каждом случае выбран независимо от определения R^i . Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый здесь термин « C_{i-j} » указывает диапазон количества атомов углерода, где i и j представляют собой целые числа, и диапазон количества атомов углерода включает конечные значения (то есть i и j) и каждое целое значение между ними, и где j больше чем i . Например, C_{1-6} обозначает диапазон от одного до шести атомов углерода, включая один атом углерода, два атома углерода, три атома углерода, четыре атома углерода, пять атомов углерода и шесть атомов углерода. В некоторых воплощениях термин « C_{1-12} » означает от 1 до 12, в частности от 1 до 10, в частности от 1 до 8, в частности от 1 до 6, в частности от 1 до 5, в частности от 1 до 4, в частности от 1 до 3 или, в частности, от 1 до 2 атомов углерода.

Используемый здесь термин «алкил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным ниже. Термин « C_{i-j} алкил» относится к алкилу, имеющему от i до j атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 10 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 9 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры « C_{1-10} алкила» включают метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил, но не ограничиваются ими. Примеры « C_{1-6} алкила» представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-

гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил и тому подобные.

Используемый здесь термин «алкоксил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к алкильной группе, как определено ранее, присоединенной к исходной молекуле через атом кислорода. Термин «C_{i-j}алкокси» означает, что алкильная группировка алкоксигруппы имеет от *i* до *j* атомов углерода. В некоторых воплощениях алкоксигруппы содержат от 1 до 10 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкоксигруппы содержат от 1 до 9 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкоксигруппы содержат от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры «C₁₋₆алкоксила» включают метокси, этокси, пропокси (например *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси, неопентокси, *n*-гексокси и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «амино» относится к группе -NH₂. Аминогруппы также могут быть замещены одной или более чем одной группой, такой как алкильная, арильная, карбонильная или другая аминогруппа.

Используемый здесь термин «арил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к моноциклическим и полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от 5 до 20 членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 12 членов кольца. Примеры «арила» включают фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобные, которые могут иметь один или более чем один заместитель, но не ограничиваются ими. Также в объем термина «арил», используемого здесь, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более чем одним дополнительным кольцом. В случае полициклической кольцевой системы нужно, чтобы лишь одно из колец было ароматическим (например 2,3-дигидроиндол), хотя все кольца могут быть ароматическими (например хиолин). Второе кольцо также может быть конденсировано или соединено мостиковой связью. Примеры полициклического арила включают бензофуранил, инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Арильные группы могут быть замещены в одном или более чем одном положении кольца заместителями, как описано выше.

Используемый здесь термин «циклоалкил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к одновалентной неароматической, насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической и полициклической кольцевой системе, в

которой все кольцевые атомы представляют собой углерод и которая содержит по меньшей мере три атома углерода, образующих кольцо. В некоторых воплощениях циклоалкил может содержать от 3 до 12 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 9 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 8 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 7 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 5 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 12 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 9 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 8 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 7 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 5 атомов углерода, образующих кольцо. Циклоалкильные группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкильные группы могут быть замещены. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может представлять собой насыщенную циклическую алкильную группу. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может представлять собой частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь в кольцевой системе. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может быть моноциклической или полициклической. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексаденил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил, но не ограничиваются ими. Примеры полициклической циклоалкильной группы включают адамантил, норборнил, флуоренил, спиропентаденил, спиро[3,6]деканил, бицикло[1,1,1]пентенил, бицикло[2,2,1]гептенил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «циано» относится к -CN.

Используемый здесь термин «галоген» относится к атому, выбранному из фтора (или фтора), хлора (или хлоро), брома (или бром) и йода (или йодо).

Используемый здесь термин «галогеналкил» относится к алкилу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним галогеном, как определено выше. Примеры галогеналкила включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду, сере или фосфору и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота (включая N-оксиды).

Используемый здесь термин «гетероарил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к арильной группе, имеющей помимо атомов углерода один или более чем один гетероатом. Гетероарильная группа может являться моноциклической. Примеры моноциклического гетероарила включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, бензофуранил и птеридинил, но не ограничиваются ими. Гетероарильная группа также включает полициклические группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более чем одним арильным, циклоалифатическим или гетероциклическим кольцом, где радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Примеры полициклического гетероарила включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, бензо[1,3]диоксолил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, дигидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной карбоциклической группе, в которой один или более чем один атом кольца представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота, фосфора и тому подобного, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, где один или более чем один кольцевой атом возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой насыщенный гетероциклил. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой частично ненасыщенный гетероциклил, имеющий одну или более чем одну двойную связь в кольцевой системе. В некоторых воплощениях гетероциклил может содержать любую окисленную форму углерода, азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. «Гетероциклил» также включает радикалы, в которых гетероциклические радикалы конденсированы с насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (то есть ароматическим) карбоциклическим или гетероциклическим

кольцом. Гетероциклический радикал может быть связан с углеродом или азотом, где это возможно. В некоторых воплощениях гетероцикл связан углеродом. В некоторых воплощениях гетероцикл связан азотом. Например, группа, полученная из пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (связанный азотом) или пиррол-3-ил (связанный углеродом). Кроме того, группа, полученная из имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (связанный азотом) или имидазол-3-ил (связанный углеродом).

В некоторых воплощениях термин «3-12-членный гетероциклический» относится к 3-12-членной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической гетероциклической кольцевой системе, имеющей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Конденсированные, спиро- и мостиковые кольцевые системы также включены в объем этого определения. Примеры моноциклического гетероциклического включают оксетанил, 1,1-диоксотетрагидропирролил, тетрагидрофурил, тетрагидротииенил, пирролил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, пиперидил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазилил, пиридонил, пиримидонил, пиразинонил, пиримидонил, пиридазонил, пирролидинил, триазинонил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры конденсированного гетероциклического включают фенильное конденсированное кольцо или пиридинильное конденсированное кольцо, такое как хинолинильная, изохинолинильная, тетрагидрохинолинильная, тетрагидроизохинолинильная, хиноксалинильная, хинолизилинильная, хиназолинильная, азаиндолизилинильная, птеридинильная, хроменильная, изохроменильная, индолильная, изоиндолильная, индолизилинильная, индазолильная, пуринильная, бензофуранильная, изобензофуранильная, бензимидазолильная, бензотиенильная, бензотиазолильная, карбазолильная, феназилинильная, фенотиазилинильная, фенантридинильная, имидазо[1,2-а]пиридинильная, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинильная, [1,2,3]триазоло[4,3-а]пиридинильная группы и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры спирогетероциклического включают спиропиранил, спирооксазинил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры мостикового гетероциклического включают морфанил, гексаметилентетраминил, 3-аза-бицикло[3.1.0]гексан, 8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 1-аза-бицикло[2.2.2]октан, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (DABCO) и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гидроксил» относится к -ОН.

Используемый здесь термин «частично ненасыщенный» относится к радикалу, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично

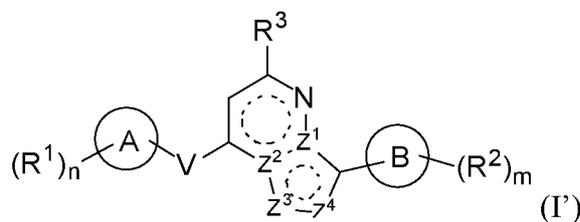
ненасыщенный» предназначен для включения колец, имеющих несколько участков ненасыщенности, но не предназначен для включения ароматических (то есть полностью ненасыщенных) группировок.

Используемый здесь термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «возможно» или нет, означает, что один или более чем один атом водорода в указанной группировке заменен подходящим заместителем. Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает косвенное условие, что такое замещение соответствует возможной валентности замещенного атома и что замещение приводит к получению стабильного или химически возможного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и так далее. Если не оговорено особо, «возможно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одним и тем же, либо другим в каждом положении. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители могут быть замещены сами по себе, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», понятно, что ссылки на химические группировки здесь включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или группировку косвенно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Соединения

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, способы синтеза соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, и различные варианты применения раскрытых соединений.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I¹):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Z¹ представляет собой C или N;

Z² представляет собой C или N;

Z³ представляет собой CR^d, N, O, S, S(O) или S(O)₂;

Z^4 представляет собой CH или N;

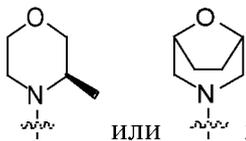
V представляет собой прямую связь или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^e или $-N(R^a)-$;

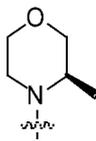
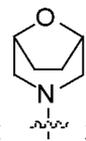
кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклический, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^1 в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной, циано, алкильной, галогеналкильной, гидроксильной, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2(R^b)$, $-S(O)(NH)(R^b)$ и $-P(O)(R^b)_2$;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероциклический или 5-6-членный гетероарил;

R^2 в каждом случае представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил;



R^3 представляет собой  или  ;

R^a и R^d каждый независимо представляет собой водород, галоген или алкил;

R^b представляет собой алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклический, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, где указанные циклоалкил, гетероциклический и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним R^c ;

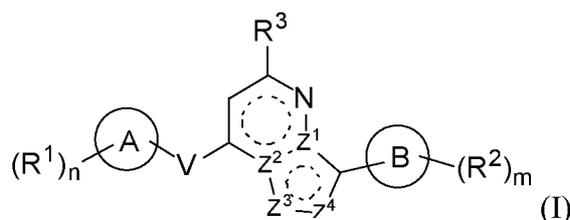
R^c выбран из группы, состоящей из гидроксильной, галогенной, циано, амино, алкильной, алкоксильной и галогеналкильной;

R^e представляет собой гидроксильную, галогенную или алкильную;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Z^1 представляет собой C или N;

Z^2 представляет собой C или N;

Z^3 представляет собой CH, N или S;

Z^4 представляет собой CH или N;

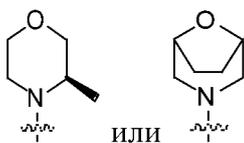
V представляет собой прямую связь или $-N(R^a)-$;

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

R^2 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил;



R^3 представляет собой или ;

R^a представляет собой водород или алкил;

R^b представляет собой алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, где указанные циклоалкил, гетероцикл и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, амина, алкила, алкоксила и галогеналкила;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой C.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой N.

В некоторых воплощениях Z^2 представляет собой C.

В некоторых воплощениях Z^2 представляет собой N.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой C, и Z^2 представляет собой N.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой N, и Z^2 представляет собой C.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой C, и Z^2 представляет собой C.

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой CR^d . В некоторых воплощениях R^d представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^d представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил. В некоторых воплощениях R^d представляет собой метил.

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой CH.

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой N.

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой S.

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой O.

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой S(O).

В некоторых воплощениях Z^3 представляет собой S(O)₂.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой C, Z^2 представляет собой N, и Z^3 представляет собой CH или N.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой C, и Z^3 представляет собой CH, C(CH₃) или N.

В некоторых воплощениях Z^1 представляет собой C, Z^2 представляет собой C, и Z^3 представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂.

В некоторых воплощениях Z^4 представляет собой C.

В некоторых воплощениях Z^4 представляет собой N.

В некоторых воплощениях V представляет собой прямую связь.

В некоторых воплощениях V представляет собой алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^e. В некоторых воплощениях V представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₅-алкил, C₁₋₄-алкил или C₁₋₃-алкил.

В некоторых воплощениях V представляет собой -N(R^a)-.

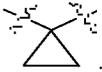
В некоторых воплощениях R^a представляет собой водород.

В некоторых воплощениях R^a представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R^a представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₅-алкил, C₁₋₄-алкил или C₁₋₃-алкил. В некоторых воплощениях R^a представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

В некоторых воплощениях кольцо A отсутствует.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой циклопропил. В некоторых

воплощениях кольцо A представляет собой .

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероциклил.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероциклил, содержащий два атома азота.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой пиперазинил, тетрагидропиранил или 1,1-диоксид 1,2-тиазинана.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-6-членный арил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой фенил.

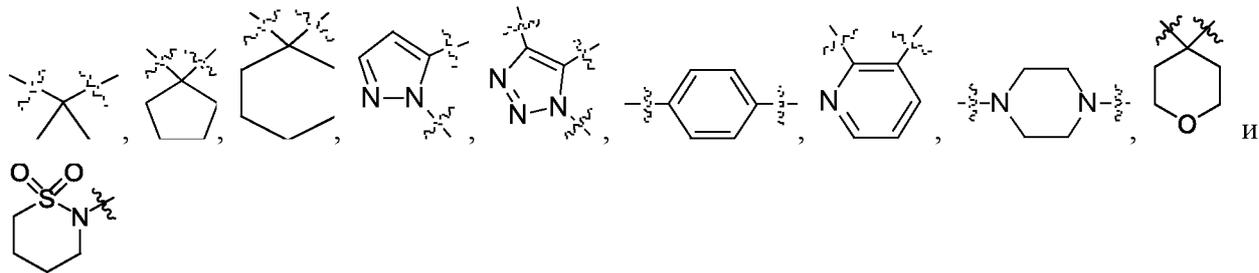
В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере три атома азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота и дополнительный(ые) атом(ы), выбранный(ые) из О, N или S. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий три атома азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой триазолил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота и дополнительный(ые) атом(ы), выбранный(ые) из О, N или S. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиридил.

В некоторых воплощениях кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



В некоторых воплощениях R^1 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой циано.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой фтор.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой метил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой галогеналкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{1-5} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-3} галогеналкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой трифторметил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой гидроксиалкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-5} гидроксиалкил, C_{1-4} гидроксиалкил или C_{1-3} гидроксиалкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой гидроксиметил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-C(O)N(R^a)_2$ или $-C(O)OR^a$. В некоторых воплощениях R^a представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^a представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R^a представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил. В некоторых воплощениях R^a представляет собой метил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)_2(R^b)$, $-S(O)(NH)(R^b)$ или $-P(O)(R^b)_2$.

В некоторых воплощениях R^b представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R^b представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил. В некоторых воплощениях R^b представляет собой метил.

В некоторых воплощениях n равен 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил, и R^1 представляет собой циано, гидроксил, гидроксиалкил, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероциклил, и R^1 представляет собой циано, алкил, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный арил, и R^1 представляет собой циано, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и R^1 представляет собой циано, галоген, гидроксил, алкил или галогеналкил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, пиридил или триазолил, и R^1 представляет собой галоген, алкил или галогеналкил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклопропил, циклопентил, циклогексил, пиперазинил или фенил, R^1 представляет собой циано, гидроксил,

гидроксиалкил, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$, и R^b представляет собой алкил, например C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероарил.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота и дополнительный(ые) атом(ы), выбранный(ые) из O, N или S. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой пирозолил или пирролил. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий три атома азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой триазолил.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота и дополнительный(ые) атом(ы), выбранный(ые) из O, N или S. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой пиридил.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой хлор.

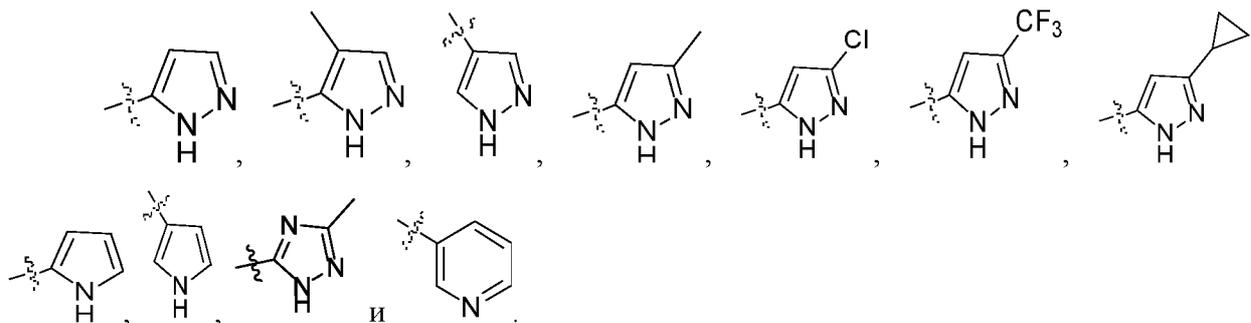
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

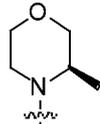
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой галогеналкил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-3} галогеналкил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой циклоалкил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой циклопропил.

В некоторых воплощениях m равен 0, 1 или 2.

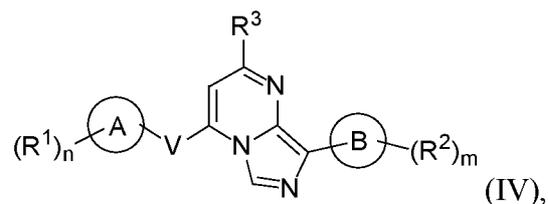
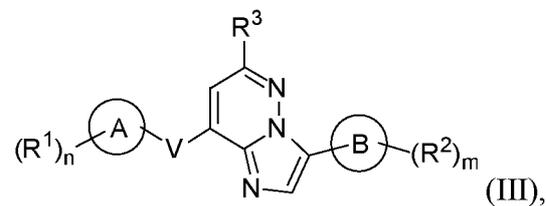
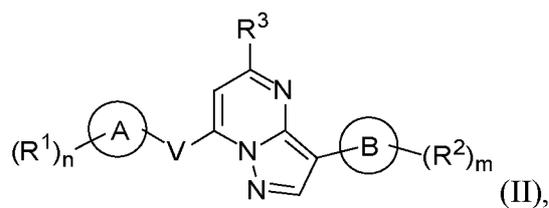
В некоторых воплощениях $\text{---}\overset{\text{B}}{\text{---}}\text{---}(\text{R}^2)_m$ выбран из группы, состоящей из:

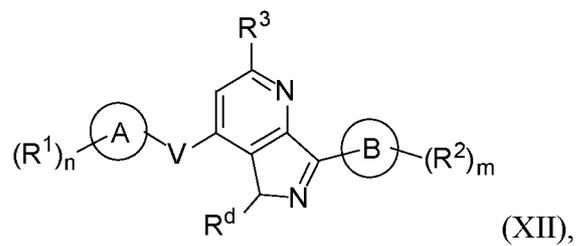
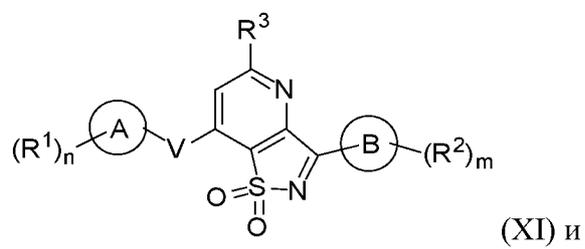
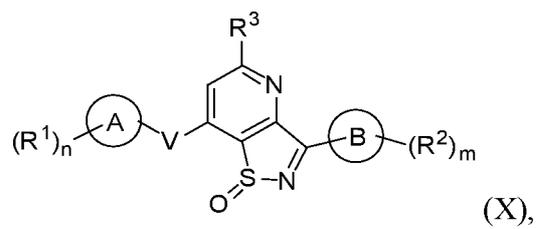
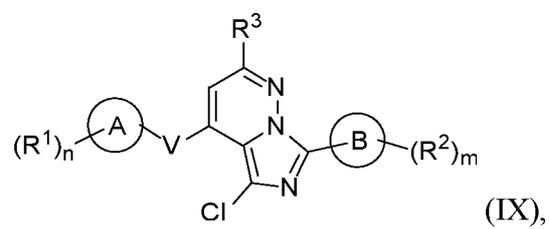
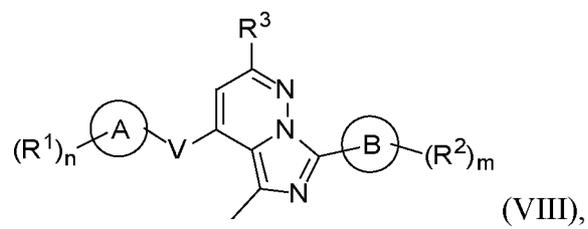
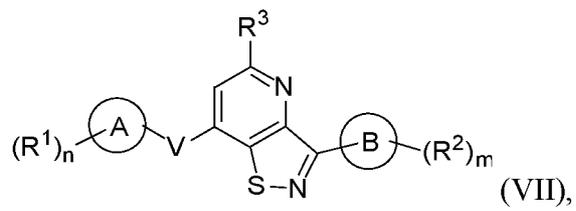
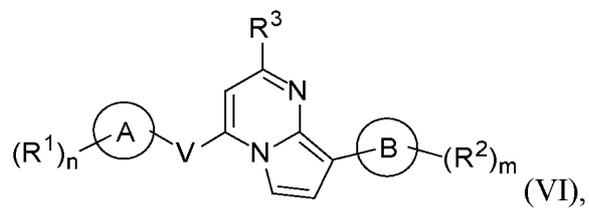
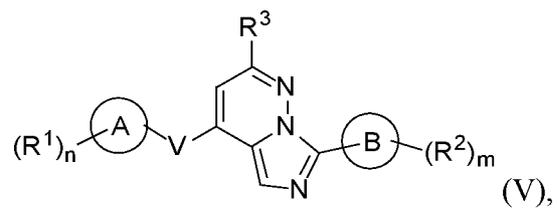


В некоторых воплощениях R^3 представляет собой .

В некоторых воплощениях R^3 представляет собой .

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





где V, кольцо A, кольцо B, R^1 , R^2 , R^3 , m и n являются такими, как определено выше.

B некоторых воплощениях в соединениях формулы с (II) по (XII):

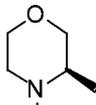
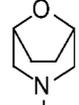
V представляет собой прямую связь или C_{1-3} -алкил;

кольцо A выбрано из циклопропила, циклопентила, циклогексила, пиперазина, фенила, пиразолила, пиридинила или триазолила;

R^1 выбран из водорода, фтора, циано, метила, $-S(O)_2(R^b)$, $-S(O)(NH)(R^b)$ или $-P(O)(R^b)_2$;

кольцо B представляет собой пиразолил, пирролил или пиридил;

R^2 представляет собой хлор, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или 3-6-членный циклоалкил;

R^3 представляет собой  или  ;

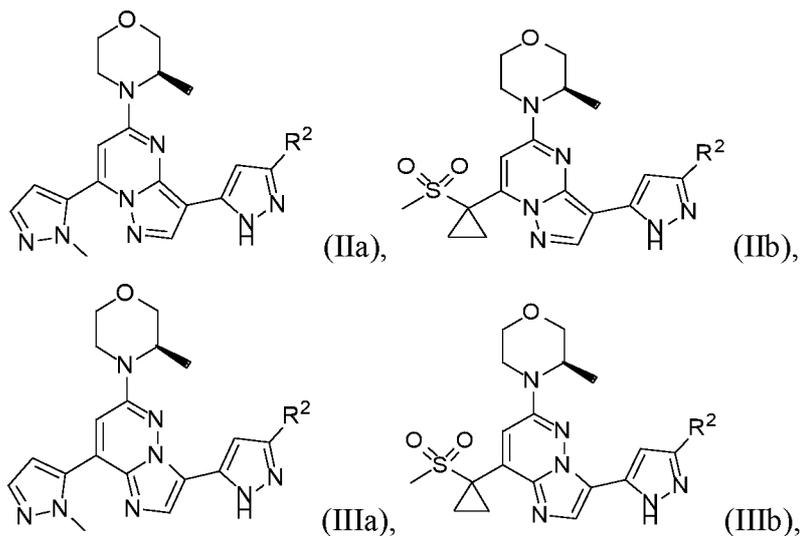
R^b представляет собой C_{1-3} -алкил;

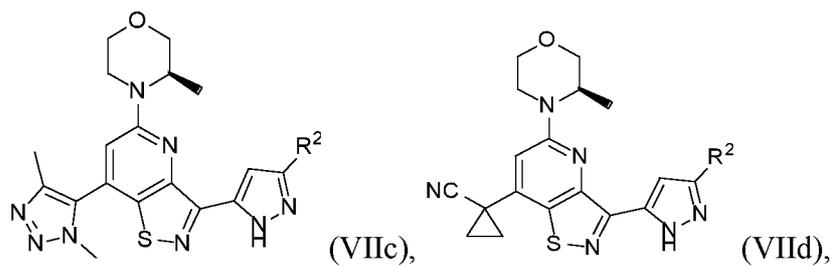
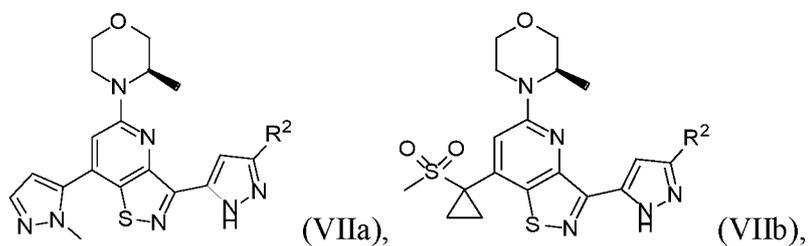
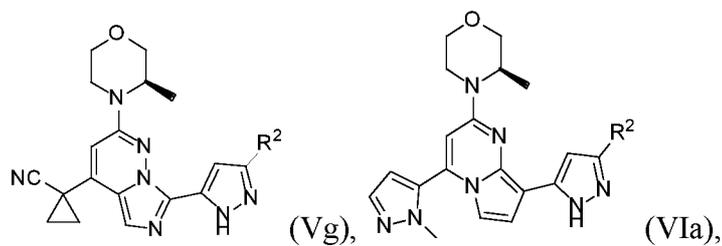
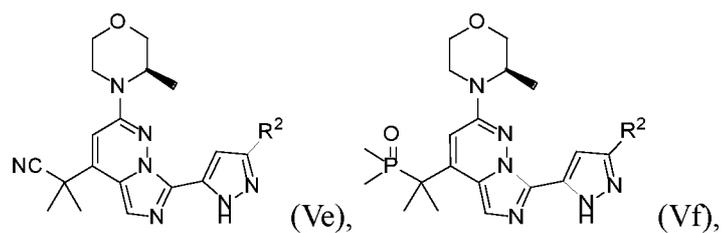
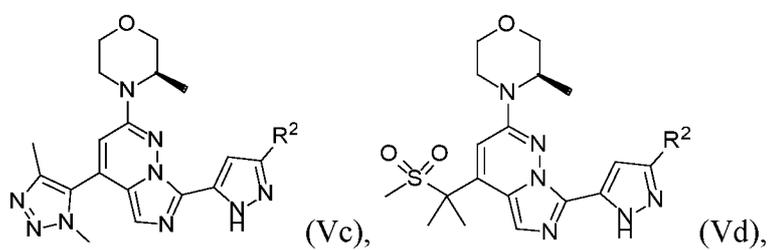
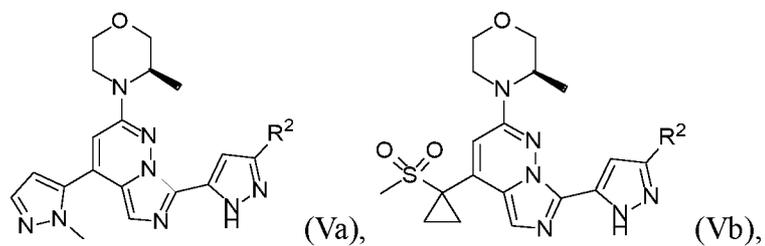
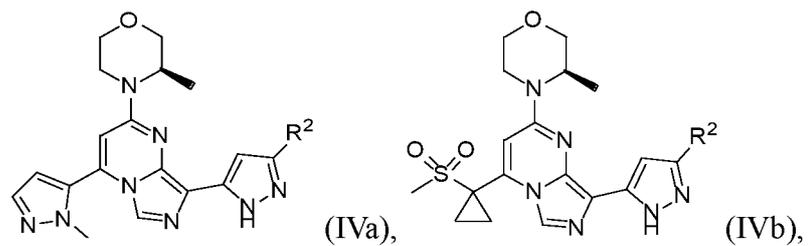
R^d представляет собой водород, хлор или C_{1-3} -алкил;

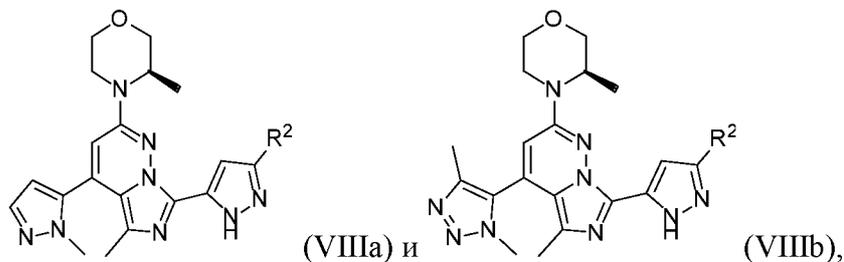
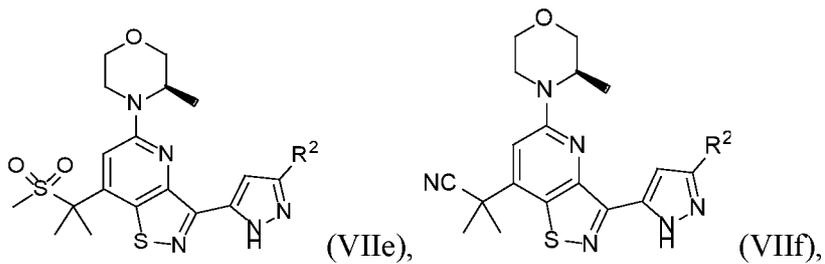
n равен 0, 1 или 2; и

m равен 0, 1 или 2.

B некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

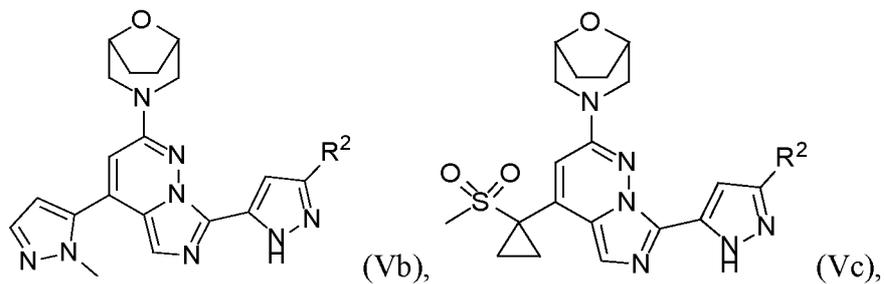
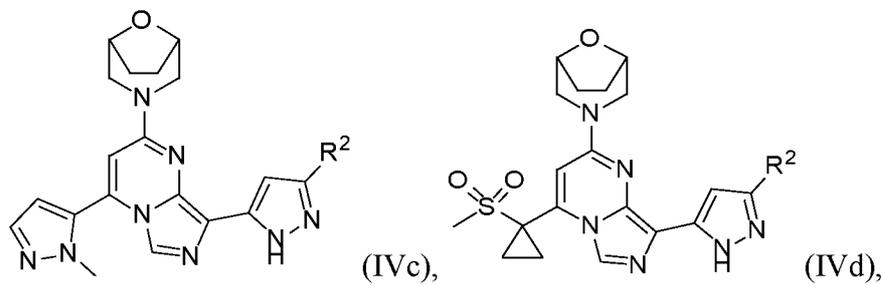
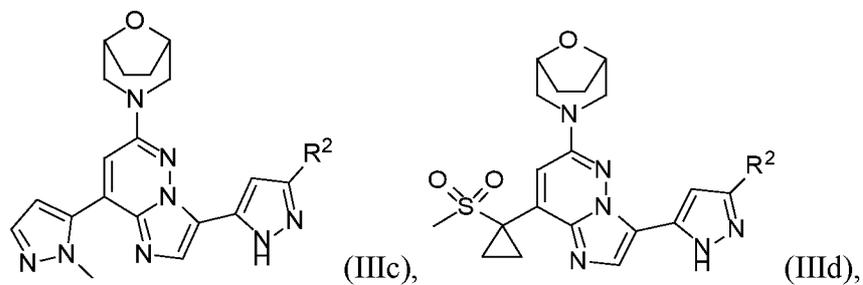
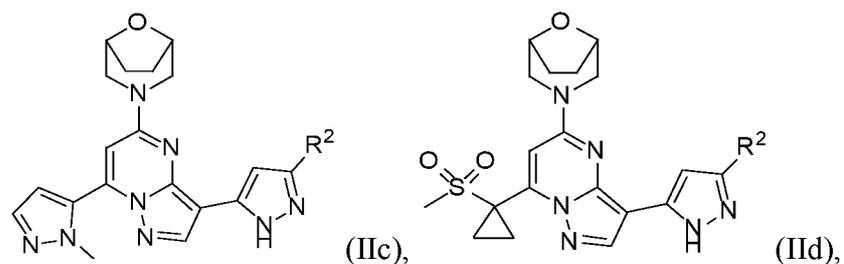


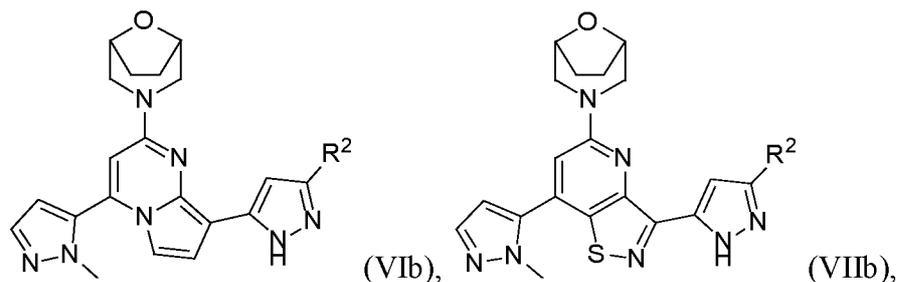




или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

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

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

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

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиррол-2-ил)пиразоло[1,5-a]-пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-4-(7-(2-фторпиридин-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-имино-(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло-[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона,

(S)-имино-(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло-[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона,

(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-2-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-3-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-4-(3,7-ди-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-4-(3-(3-хлор-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-3-метил-4-(3-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина,

(3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина,

(R)-4-(3-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-N-метил-N-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-7-ил)метансульфонамида,

(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-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)морфолина,

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

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

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

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

(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-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)пирроло[1,2-*a*]-пиримидин-2-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-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-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина,

(1R,5S)-3-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо-[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана,

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

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

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

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

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила,

(R)-2-метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)пропаннитрила,

(R)-2-метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло-[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрила,

(R)-3-метил-4-(7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрила,

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

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

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

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

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

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

(R)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изоксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила,

(R)-5-(3-метилморфолино)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

(R)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изоксазоло[4,5-b]пиридина,

имино(метил)(1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-изоксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона,

имино(метил)(2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-изоксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ил)-λ6-сульфанона,

7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

7-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

7-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

7-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1-оксида,

1-(5-((R)-3-метилморфолино)-1-оксидо-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила,

имино(метил)(1-(3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-1-оксидоизотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона,

(R)-7-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-7-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-7-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-7-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-7-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-7-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-5-(3-метилморфолино)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

(R)-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-1,1-диоксида,

имино(метил)(2-(3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-1,1-диоксидоизотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ил)-λ6-сульфанона,

4-(5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина,

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

(R)-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ола,

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)-пропан-2-ола,

(R)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

1,1-диоксида (R)-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана,

(R)-N-(3-хлор-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиримидин-2-амина,

(1R,5S)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана,

(1R,5S)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрила,

(R)-4-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила,

(R)-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила,

(R)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ола,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксамид,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбоксамид,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбоксамид,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксамид,

(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ола,

метил-(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксилата,

(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

имино-(метил)(1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона,

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

(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-2-метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло-[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-1-ола,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)метанола,

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-2-метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-1-ола,

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

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина,

(R)-4-(7-хлор-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

(R)-(4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола,

(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклопентан-1-ола,

(R)-4-(7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина,

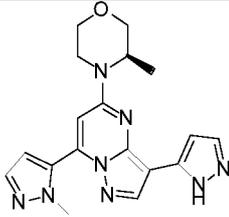
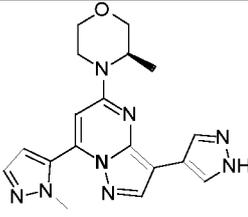
(R)-диметил-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло-[4,5-b]пиридин-7-ил)-фосфиноксида,

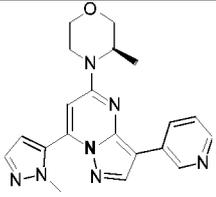
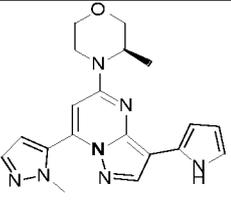
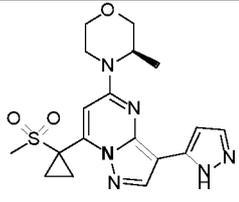
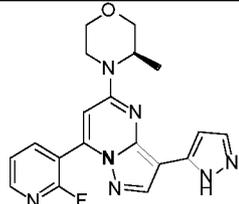
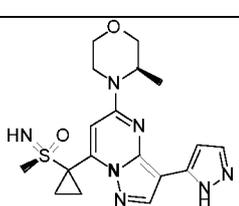
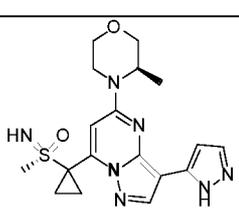
(R)-4-(5-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина,

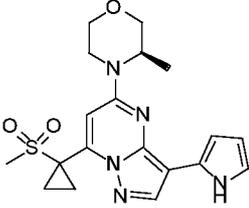
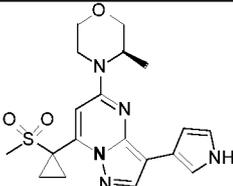
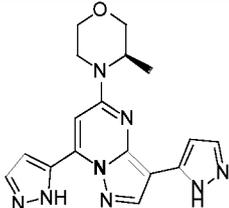
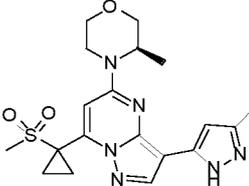
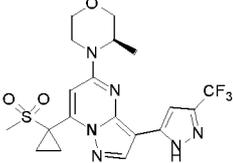
или его фармацевтически приемлемая соль.

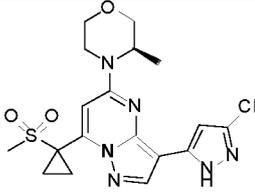
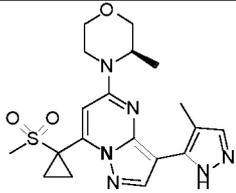
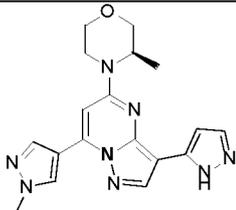
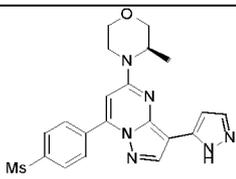
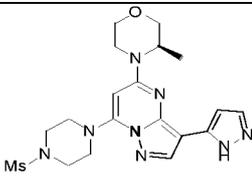
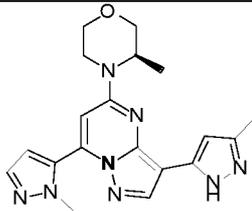
Примеры соединений по настоящему изобретению представлены в Таблице 1 ниже.

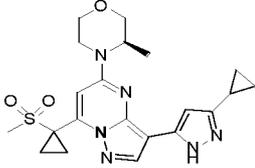
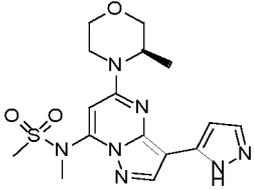
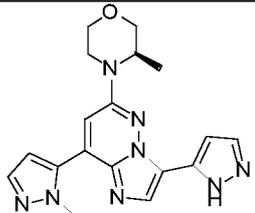
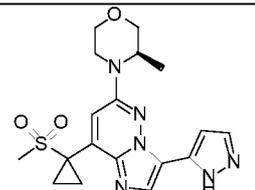
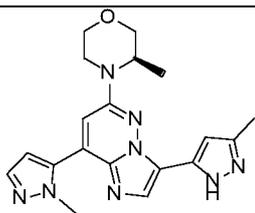
Таблица 1

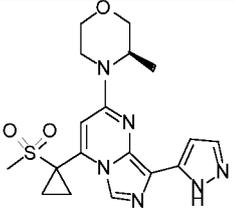
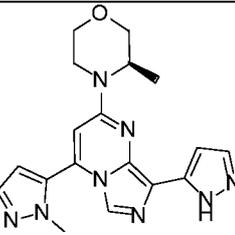
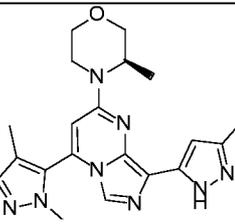
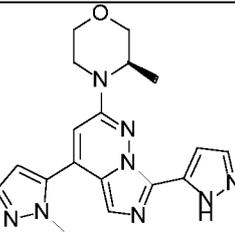
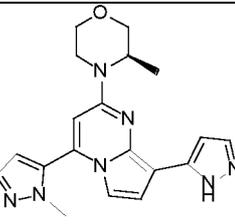
№ соединения	Структура и название соединения
1	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
2	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин</p>

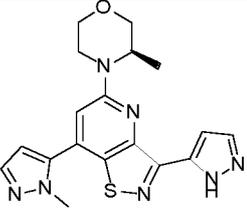
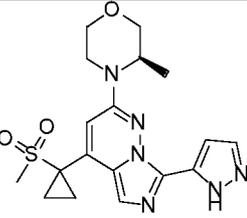
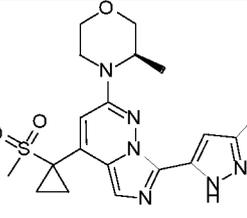
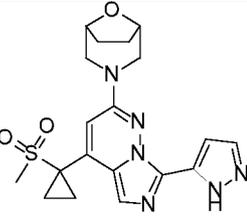
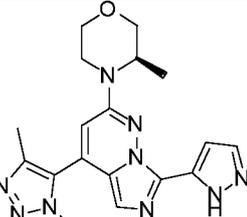
3	
	<p>(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
4	
	<p>(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиррол-2-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
5	
	<p>(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
6	
	<p>(R)-4-(7-(2-фторпиридин-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
7a	
	<p>(R)-имино-(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанон</p>
7b	

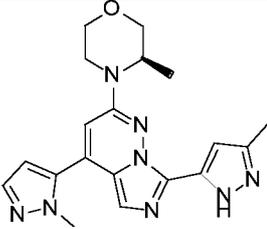
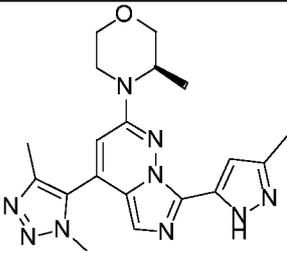
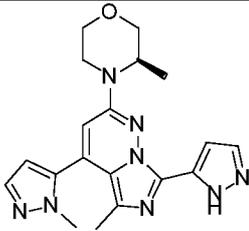
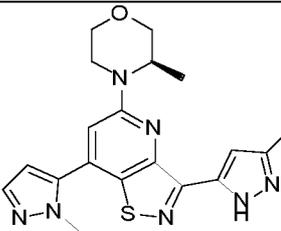
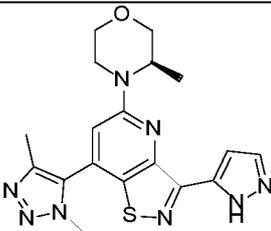
	(S)-имино-(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанон
8	
	(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин
9	
	(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин
10	
	(R)-4-(3,7-ди-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин
11	
	(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин
12	
	(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин

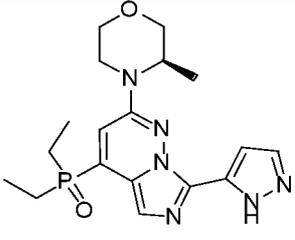
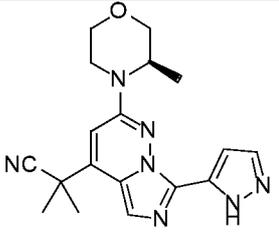
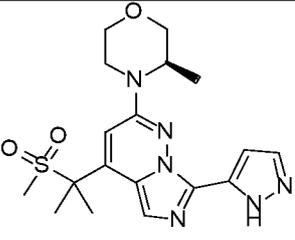
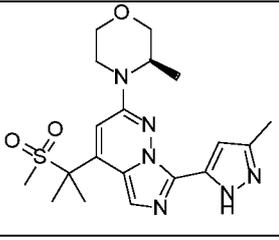
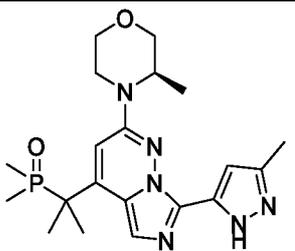
13	
	<p>(R)-4-(3-(3-хлор-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
14	
	<p>(R)-3-метил-4-(3-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
15	
	<p>(3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин</p>
16	
	<p>(R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
17	
	<p>(R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин</p>
18	

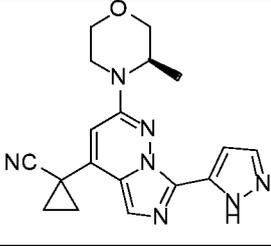
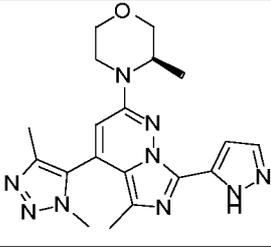
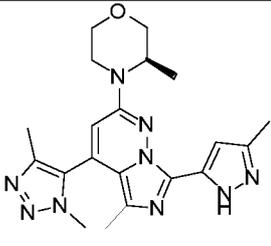
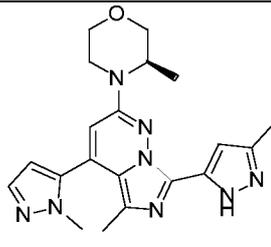
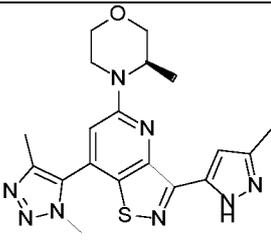
	(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин
19	
	(R)-4-(3-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин
20	
	(R)-N-метил-N-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метансульфонамид
21	
	(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)морфолин
22	
	(R)-3-метил-4-(8-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)морфолин
23	
	(R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)морфолин

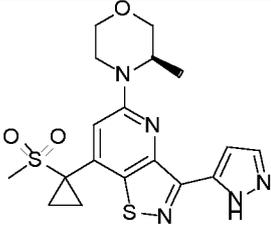
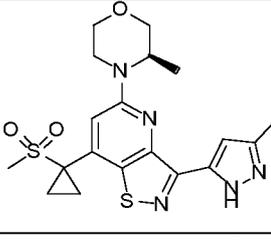
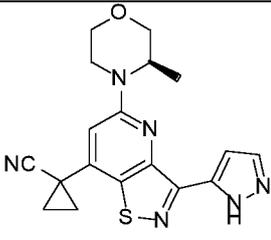
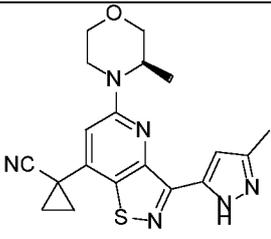
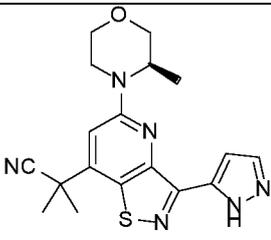
24	
	(R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолин
25	
	(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолин
26	
	(R)-4-(4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-8-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-метилморфолин
27	
	(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-б]пиридазин-2-ил)морфолин
28	
	(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-пирроло[1,2-а]пиримидин-2-ил)морфолин

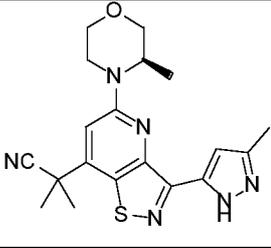
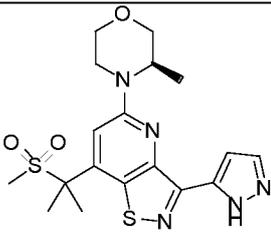
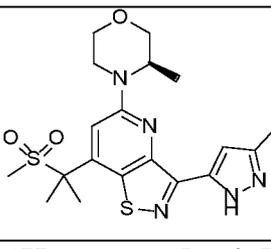
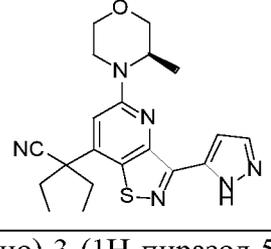
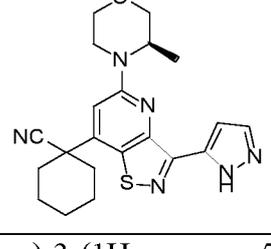
29	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>
30	 <p>(R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
31	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
32	 <p>(1R,5S)-3-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан</p>
33	 <p>(3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин</p>

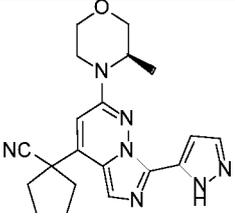
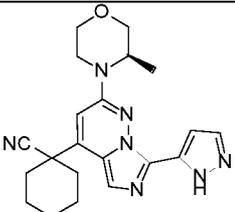
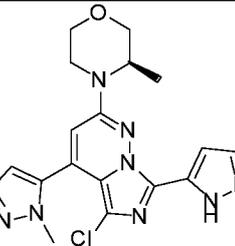
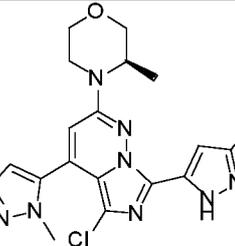
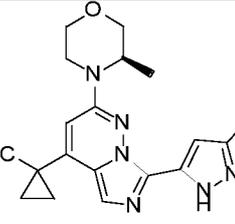
34	 <p data-bbox="411 465 1407 562">(R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
35	 <p data-bbox="411 846 1407 943">(3R)-4-(4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин</p>
36	 <p data-bbox="411 1205 1407 1301">(R)-3-метил-4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
37	 <p data-bbox="411 1563 1407 1659">(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>
38	 <p data-bbox="411 1921 1407 2018">(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>

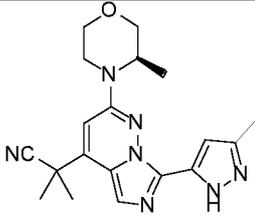
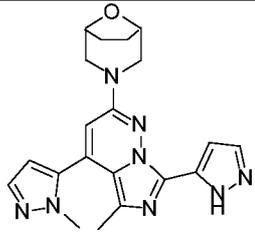
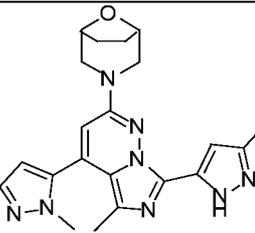
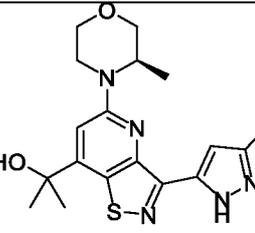
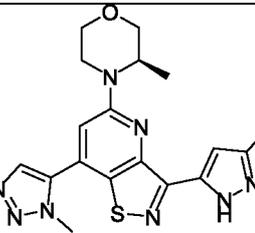
39	 <p>(3R)-4-[4-(диэтилфосфорил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин</p>
40	 <p>(R)-2-метил-2-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо-[1,5-b]пиридазин-4-ил)пропаннитрил</p>
41	 <p>(3R)-4-[4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-7-(1H-пиразолил)имидазо-[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин</p>
42	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)-пропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
43	 <p>(R)-диметил(2-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)пропан-2-ил)фосфиноксид</p>

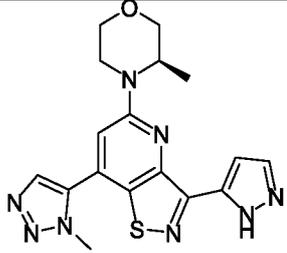
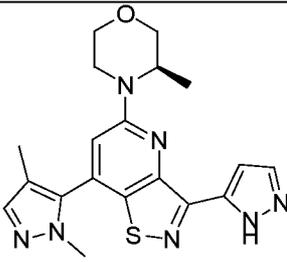
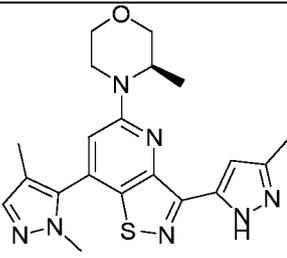
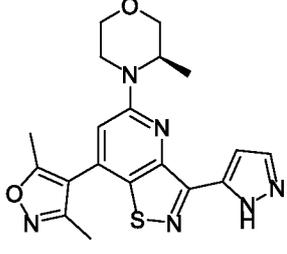
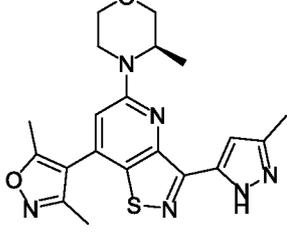
44	
	<p>(R)-1-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил</p>
45	
	<p>(3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин</p>
46	
	<p>(3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин</p>
47	
	<p>(R)-3-метил-4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
48	
	<p>(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>

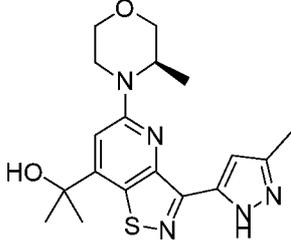
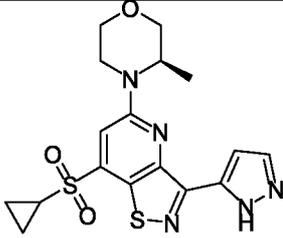
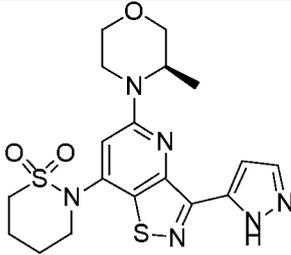
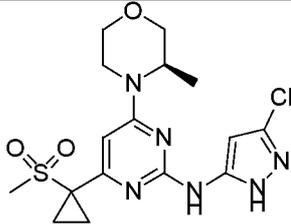
49	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>
50	 <p>(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>
51	 <p>(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил</p>
52	 <p>(R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил</p>
53	 <p>(R)-2-метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрил</p>

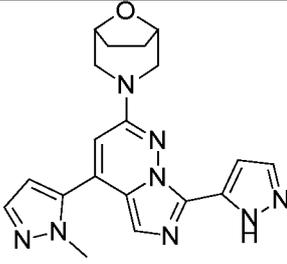
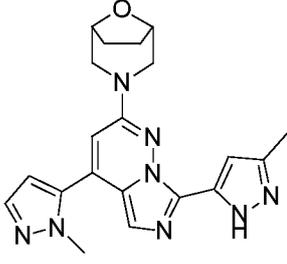
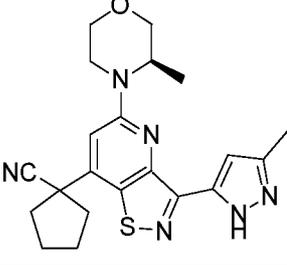
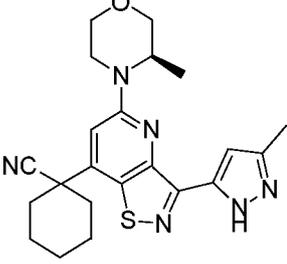
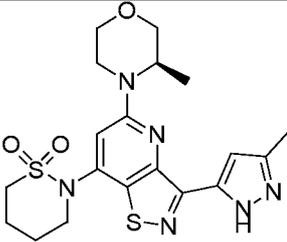
54	
<p>(R)-2-метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрил</p>	
55	
<p>(R)-3-метил-4-(7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>	
56	
<p>(R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>	
57	
<p>(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил</p>	
58	
<p>(R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил</p>	

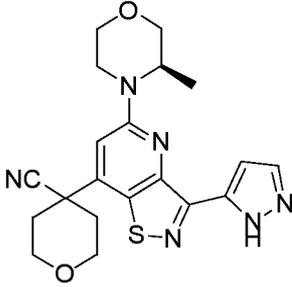
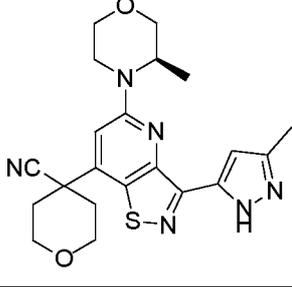
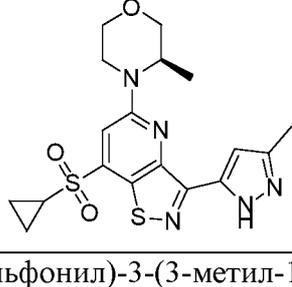
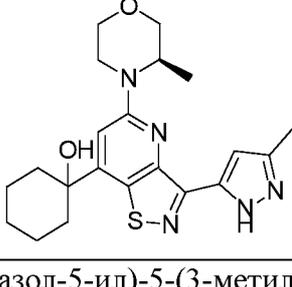
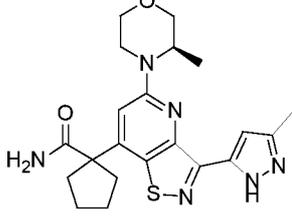
59	
	(R)-1-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил)циклопентан-1-карбонитрил
60	
	(R)-1-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил
61	
	(3R)-4-[5-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин
62	
	(R)-4-(5-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин
63	
	(R)-1-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил

64	 <p>(R)-2-метил-2-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)пропаннитрил</p>
65	 <p>4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
66	 <p>4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин</p>
67	 <p>(R)-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ол</p>
68	 <p>(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин</p>

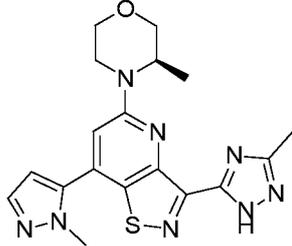
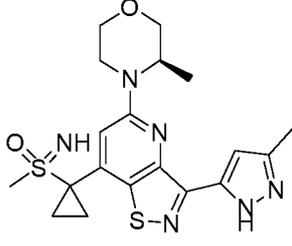
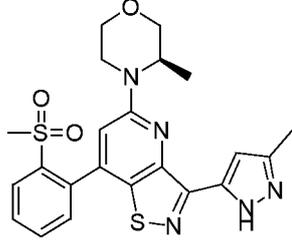
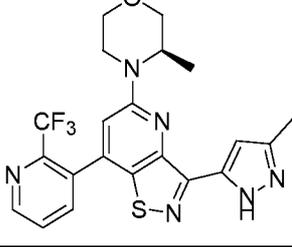
69	 <p data-bbox="411 488 1407 593">(R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин</p>
70	 <p data-bbox="411 878 1407 983">(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
71	 <p data-bbox="411 1258 1407 1364">(R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
72	 <p data-bbox="411 1639 1407 1744">(R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
73	

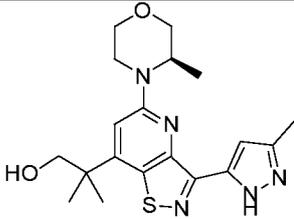
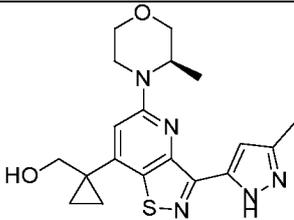
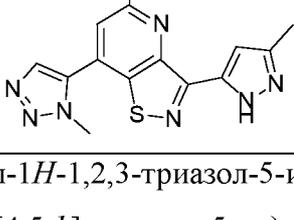
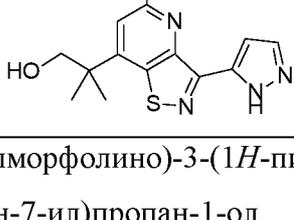
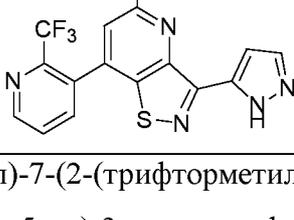
	(<i>R</i>)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин
74	
	(<i>R</i>)-2-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)пропан-2-ол
75	
	(<i>R</i>)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин
76	
	1,1-диоксид (<i>R</i>)-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана
77	
	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-хлор-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-2-амин

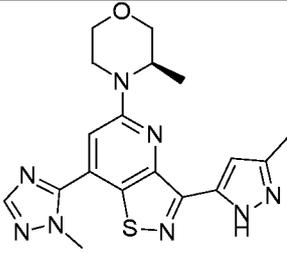
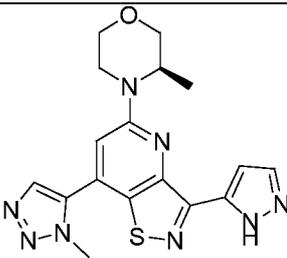
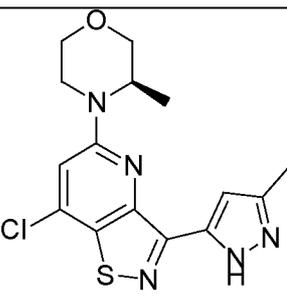
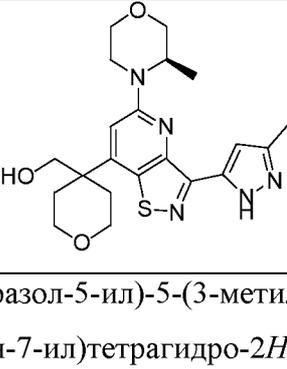
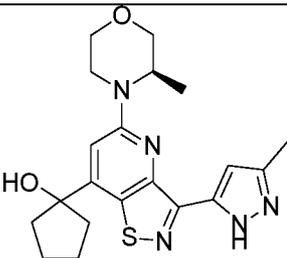
78	
	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-7-(1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-<i>b</i>]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан</p>
79	
	<p>(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-<i>b</i>]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан</p>
80	
	<p>(<i>R</i>)-1-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил</p>
81	
	<p>(<i>R</i>)-1-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил</p>
82	

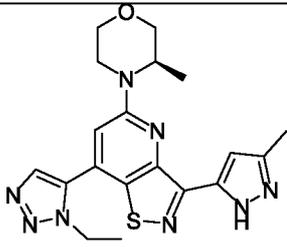
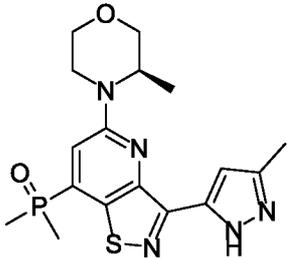
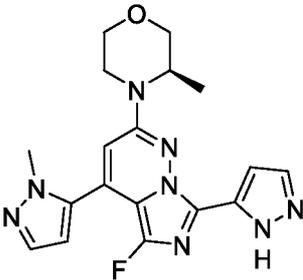
83	 <p data-bbox="411 577 1407 683"><i>(R)</i>-4-(5-(3-метилморфолино)-3-(1<i>H</i>-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-<i>b</i>]-пиридин-7-ил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-карбонитрил</p>
84	 <p data-bbox="411 987 1407 1093"><i>(R)</i>-4-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-карбонитрил</p>
85	 <p data-bbox="411 1355 1407 1460"><i>(R)</i>-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
86	 <p data-bbox="411 1733 1407 1839"><i>(R)</i>-1-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ол</p>
87	 <p data-bbox="411 1933 1407 2069"><i>(R)</i>-1-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопентанкарбоксамид</p>

	(<i>R</i>)-1-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксамид
88	
	(<i>R</i>)-1-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбоксамид
89	
	(<i>R</i>)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбоксамид
90	
	(<i>R</i>)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксамид
91	
	(<i>R</i>)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ол
92	

	метил-(<i>R</i>)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)- изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксилат
93	
	(<i>R</i>)-3-метил-4-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-ил)-7-(1-метил-1 <i>H</i> - пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин
94	
	имино(метил)(1-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-((<i>R</i>)-3- метилморфолино)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопропил)-λ ⁶ - сульфанон
95	
	(<i>R</i>)-3-метил-4-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)- фенил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин
96	
	(<i>R</i>)-3-метил-4-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-7-(2-(трифторметил)- пиридин-3-ил)изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин

97	
	<p>(<i>R</i>)-2-метил-2-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)пропан-1-ол</p>
98	
	<p>(<i>R</i>)-1-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопропил)метанол</p>
99	
	<p>(<i>R</i>)-3-метил-4-(7-(1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин</p>
100	
	<p>(<i>R</i>)-2-метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)пропан-1-ол</p>
101	
	<p>(<i>R</i>)-4-(3-(1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-7-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>

102	
	<p>(<i>R</i>)-3-метил-4-(7-(1-метил-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин</p>
103	
	<p>(<i>R</i>)-3-метил-4-(7-(1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)морфолин</p>
104	
	<p>(<i>R</i>)-4-(7-хлор-3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин</p>
105	
	<p>(<i>R</i>)-(4-(3-(3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)метанол</p>
106	

	(<i>R</i>)-1-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)- изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)циклопентан-1-ол
107	
	(<i>R</i>)-4-(7-(1-этил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)- изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин
108	
	(<i>R</i>)-диметил-(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)- изотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-ил)фосфиноксид
109	
	(<i>R</i>)-4-(5-фтор-4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-7-(1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)- имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин

Представленные здесь соединения описаны со ссылкой как на общие формулы, так и на конкретные соединения. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в ряде разных форм или производных, включая пролекарства, легкие лекарственные средства, активные метаболитические производные (активные метаболиты) и их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничиваясь ими, все они входят в объем настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «пролекарства» относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые при метаболизме в физиологических условиях или при превращении посредством сольволиза дают требуемое активное соединение. Пролекарства включают, без ограничения, сложные эфиры, амиды, карбаматы,

карбонаты, уреиды, сольваты или гидраты активного соединения. Обычно пролекарство неактивно или менее активно, чем активное соединение, но может проявлять одно или более чем одно полезное свойство при его обработке, введении и/или метаболизме. Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения; во время метаболизма эфирная группа отщепляется с образованием активного лекарственного средства. Также некоторые пролекарства активируются ферментативно с получением активного соединения или соединения, которое при дальнейшем химическом взаимодействии дает активное соединение. Пролекарства могут переходить из пролекарственной формы в активную форму за одну стадию или могут иметь одну или более чем одну промежуточную форму, которая сама может обладать активностью или может быть неактивна. Получение и применение пролекарств рассмотрено в T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; in *Prodrugs: Challenges and Rewards*, ed. V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. Tilley, Springer-Verlag New York, 2007, все из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Используемый здесь термин «легкое лекарственное средство» относится к соединениям, которые оказывают фармакологический эффект, но расщепляются до неактивных метаболитов, продуктов разложения, так что их активность ограничена во времени. См., например, "Soft drugs: Principles and methods for the design of safe drugs", Nicholas Bodor, *Medicinal Research Reviews*, Vol. 4, No. 4, 449-469, 1984, который включен в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый здесь термин «метаболит», например активный метаболит, совпадает с пролекарством, как описано выше. Таким образом, такие метаболиты представляют собой фармакологически активные соединения или соединения, которые впоследствии метаболизируются до фармакологически активных соединений, которые являются производными, образующимися в результате метаболического процесса в организме субъекта. Например, такие метаболиты могут образовываться в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, дезамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментативного расщепления и тому подобного вводимого соединения, или соли, или пролекарства. Эти активные метаболиты являются такими фармакологически активными производными соединениями. Для пролекарств пролекарственное соединение обычно неактивно или имеет более низкую активность, чем продукт метаболизма. Для

активных метаболитов исходное соединение может быть либо активным соединением, либо неактивным пролекарством.

Пролекарства и активные метаболиты могут быть идентифицированы с использованием обычных методов, известных в данной области техники. См., например, Bertolini et al, 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci 86:756-757; Bagshawe, 1995, DrugDev Res 34:220-230; Wermuth, выше.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с субъектами, подвергаемыми лечению с их помощью.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль», если не оговорено особо, включает соли, которые сохраняют биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного соединения и которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми. Предполагаемые формы фармацевтически приемлемых солей включают моно, бис, трис, тетракис и так далее, но не ограничиваются ими. Фармацевтически приемлемые соли нетоксичны в количествах и концентрациях, в которых их вводят. Получение таких солей может облегчить фармакологическое применение за счет изменения физических характеристик соединения без ограничения его физиологического действия. Полезные изменения физических свойств включают снижение точки плавления для облегчения трансмукозального введения и повышение растворимости для облегчения введения более высоких концентраций лекарственного средства.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, такие как соли, включающие сульфат, хлорид, гидрохлорид, фумарат, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *para*-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и хинат. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из кислот, таких как соляная кислота, малеиновая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфаминовая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *para*-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминовая кислота, фумаровая кислота и хинная кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, такие как соли, содержащие бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этанолламин, *трет*-бутиламин, этилендиамин, меглумин, прокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, аммоний, алкиламин и цинк, когда присутствуют

функциональные группы кислот, таких как карбоновая кислота или фенол. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19thed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl и Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002. Такие соли могут быть получены с использованием соответствующих подходящих оснований.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены стандартными способами. Например, соединение в форме свободного основания может быть растворено в подходящем растворителе, таком как водный или водно-спиртовой раствор, содержащий соответствующую кислоту, а затем выделено посредством упаривания раствора. Таким образом, если конкретное соединение представляет собой основание, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, посредством обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобной, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидил-содержащая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, *альфа*-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как *пара*-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота или тому подобной.

Аналогичным образом, если конкретное соединение представляет собой кислоту, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или тому подобным. Иллюстрирующие примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как L-глицин, L-лизин и L-аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как гидроксиэтилпирролидин, пиперидин, морфолин или пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Также следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, сольватированных формах (например гидратированных формах) и твердых формах (например кристаллических или полиморфных формах), и предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие формы.

Используемый здесь термин «сольват» или «сольватированная форма» относится к формам присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя, таким образом, сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; а если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются посредством комбинации одной или более чем одной молекулы воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O . Примеры растворителей, образующих сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO (диметилсульфоксид), этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин, но не ограничиваются ими.

Используемые здесь термины «форма кристалла», «кристаллическая форма», «полиморфные формы» и «полиморфы» могут быть использованы взаимозаменяемо и означать кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться с различным расположением упаковки в кристаллах, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные формы кристаллов обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасный спектр, точки плавления, плотность, твердость, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений могут быть получены посредством кристаллизации в различных условиях.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более чем один центр асимметрии в зависимости от выбора заместителя и, таким образом, могут существовать в различных стереоизомерных формах, например энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, предложенные здесь, могут иметь асимметрический углеродный центр, и, таким образом, соединения, предложенные здесь, могут иметь либо (R)-, либо (S)-стереоконфигурацию при углеродном асимметрическом

центре. Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров.

Используемый здесь термин «энантиомер» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Термин «диастереомер» относится к паре оптических изомеров, которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например температурами плавления, точками кипения, спектральными свойствами и реакционными способностями.

Когда предпочтительным является конкретный энантиомер, то в некоторых воплощениях он может быть предложен практически свободным от противоположного энантиомера и может также называться «оптически обогащенным». Используемый здесь термин «оптически обогащенный» означает, что соединение состоит из значительно большей доли одного энантиомера. В некоторых воплощениях соединение состоит по меньшей мере примерно на 90% по массе из предпочтительного энантиомера. В других воплощениях соединение состоит по меньшей мере примерно на 95%, 98% или 99% по массе из предпочтительного энантиомера. Предпочтительные энантиомеры могут быть выделены из рацемических смесей посредством любого способа, известного специалистам в данной области техники, например посредством хроматографии или кристаллизации, путем использования стереохимически однородных исходных веществ для синтеза или посредством стереоселективного синтеза. Перед разделением стереоизомеров возможно может быть проведена дериватизация. Разделение смеси стереоизомеров может быть проведено на промежуточной стадии синтеза соединения, предложенного здесь, или оно может быть проведено с конечным рацемическим продуктом. Абсолютная стереохимия может быть определена с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые при необходимости подвергают дериватизации с помощью реагента, содержащего стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена с помощью спектроскопического анализа колебательного кругового дихроизма (ККД). См., например, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

В некоторых воплощениях предложены смеси диастереомеров, например смеси диастереомеров, обогащенные на 51% или более одним из диастереомеров, включая, например, 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более одного из диастереомеров.

В некоторых воплощениях соединения, предложенные здесь, могут иметь одну или более чем одну двойную связь, поэтому могут существовать в виде *Z*- или *E*-изомера, если не оговорено особо. Настоящим изобретением дополнительно охватываются соединения в виде отдельных изомеров, по существу свободных от других изомеров, и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров, например рацемических смесей энантиомеров.

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различной энергией, которые взаимопревращаются при переходе через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная, амид-имидокислотная, лактам-лактимная и имин-енаминовая изомеризации и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы (например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 1Н- и 2Н-пиразол). Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов. Таутомеры могут находиться в равновесии или быть стерически замкнутыми в одной форме за счет соответствующего замещения. Предполагается, что соединения по настоящему изобретению, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не оговорено особо.

Настоящее изобретение также предназначено для включения всех изотопов атомов в соединениях. Изотопы атома включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, если не оговорено особо, подразумевают, что водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром или йод в соединениях по настоящему изобретению также включают их изотопы, такие как ^1H , ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{124}I , ^{127}I и ^{131}I , но не ограничиваются ими. В некоторых воплощениях водород включает протий, дейтерий и тритий. В некоторых воплощениях углерод включает ^{12}C и ^{13}C .

Синтез соединений

Синтез предложенных здесь соединений, включая их фармацевтически приемлемые соли, проиллюстрирован схемами синтеза в примерах. Предложенные здесь соединения могут быть получены с использованием любых известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза, и, таким образом, эти схемы являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения других возможных способов, которые могут быть использованы для получения предложенных здесь соединений. Кроме того, стадии в схемах предназначены для лучшей иллюстрации и могут быть изменены, как целесообразно. Воплощения соединений в примерах были синтезированы для целей исследования и, возможно, для предоставления в регулирующие органы.

Взаимодействия для получения соединений по настоящему изобретению могут быть проведены в подходящих растворителях, которые легко может выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу химически неактивными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят взаимодействия, например при температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данное взаимодействие может быть проведено в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии взаимодействия специалист в данной области техники может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии взаимодействия.

Получение соединений по настоящему изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), в P. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 2003, и в Peter G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley, 2014, все из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Ход взаимодействий можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать методами спектроскопии, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например в УФ (ультрафиолетовой) и видимой областях спектра), масс-спектрометрия, или методами хроматографии, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография

(ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистом в данной области техники с использованием различных способов, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) («Preparative ЖХМС Purification: Improved Compound Specific Method Optimization» Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте) и нормально-фазовую хроматографию на диоксиде кремния.

Известные исходные вещества по настоящему изобретению могут быть синтезированы при использовании или в соответствии с известными в данной области техники способами, либо могут быть приобретены у коммерческих поставщиков. Если не оговорено особо, растворители аналитической степени чистоты и имеющиеся в продаже реагенты использовали без дополнительной очистки.

Если не оговорено особо, все взаимодействия по настоящему изобретению проводили под избыточным давлением азота или аргона или с использованием осушительной трубки в безводных растворителях, а реакционные колбы обычно были снабжены резиновыми септами для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклопосуду сушили в печи и/или при нагревании.

В иллюстративных целях в приведенном ниже разделе «Примеры» показан способ синтеза для получения соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для синтеза соединений по изобретению могут быть использованы другие способы синтеза. Хотя описаны конкретные исходные вещества и реагенты, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко взяты на замену для получения различных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных с помощью способов, описанных ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете этого изобретения с использованием обычной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его

фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Используемый здесь термин «фармацевтическая композиция» относится к составу, содержащему молекулы или соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который используют при приготовлении фармацевтической композиции, который в целом безопасен, нетоксичен и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает эксципиент, приемлемый для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения человеком. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает как один, так и более чем один такой эксципиент. Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» также включает «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый разбавитель».

Конкретный используемый эксципиент будет зависеть от способов и цели, для которой применяют соединения по настоящему изобретению. Растворители обычно выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающим, включая человека. Как правило, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, растворимые или смешивающиеся с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например PEG 400, PEG 300) и так далее и их смеси.

В некоторых воплощениях подходящие эксципиенты могут включать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехин, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и *мета*-крезол); низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например комплексы Zn-белок); и/или неионогенные

поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONIC™ или полиэтиленгликоль (PEG).

В некоторых воплощениях подходящие эксципиенты могут включать один или более чем одни стабилизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, смазывающий агент, эмульгатор, суспендирующий агент, консервант, антиоксидант, придающий непрозрачность агент, скользящий агент, вспомогательное вещество для обработки, краситель, подсластитель, ароматизатор, корригент и другое известное вспомогательное вещество для обеспечения лучшего внешнего вида лекарственного препарата (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в изготовлении фармацевтического продукта (то есть лекарственного средства). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, посредством методов коацервации или посредством межфазной полимеризации, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). «Липосома» представляет собой небольшую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которую используют для доставки лекарственного средства (такого как соединения, раскрытые здесь, и, возможно, химиотерапевтический агент) млекопитающему, включая человека. Компоненты липосомы обычно располагаются в виде двух слоев, подобно расположению липидов в биологических мембранах.

Фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в любой форме, которая позволяет вводить композицию субъекту, включая человека, но не ограничиваясь им, и могут быть приготовлены в виде препарата таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения.

Для фармацевтических композиций, предложенных здесь, предусмотрены различные пути введения, и, соответственно, фармацевтическая композиция, предложенная здесь, может поставляться в нерасфасованном виде или в стандартной лекарственной форме в зависимости от предполагаемого пути введения. Например, для перорального, трансбуккального и сублингвального введения в качестве твердых лекарственных форм могут быть приемлемы порошки, суспензии, гранулы, таблетки, пилюли, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, а в качестве жидких лекарственных форм могут быть

приемлемы эмульсии, сиропы, эликсиры, суспензии и растворы. Для инъекционного введения могут быть приемлемы эмульсии и суспензии в качестве жидких лекарственных форм и порошок, подходящий для восстановления соответствующим раствором, в качестве твердых лекарственных форм. Для ингаляционного введения приемлемой лекарственной формой могут являться растворы, спреи, сухие порошки и аэрозоли. Для местного (включая трансбуккальное и сублингвальное) или трансдермального введения приемлемой лекарственной формой могут являться порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы и пластыри. Для вагинального введения приемлемой лекарственной формой могут являться pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены и спреи.

Количество активного ингредиента в стандартной лекарственной форме композиции представляет собой терапевтически эффективное количество и варьирует в зависимости от конкретного применяемого лечения. Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству молекулы, соединения или композиции, содержащей молекулу или соединение, для лечения, облегчения или предупреждения идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Это действие может быть обнаружено посредством любого аналитического способа, известного в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; природы и степени состояния; скорости введения; терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения; и усмотрения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждений лечащего врача.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для перорального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в лекарственной форме в виде таблеток. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты для таблетированных препаратов включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-*пара*-гидроксибензоат, и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Таблетированные препараты могут быть непокрытыми или покрытыми либо для

модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае с использованием обычных покрывающих агентов и способов, хорошо известных в данной области техники.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде водных суспензий, которые обычно содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме вместе с одним или более чем одним суспендирующим агентом, таким как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующим или смачивающим агентом, таким как лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более чем один консервант (такой как этил- или пропил-*пара*-гидроксибензоат), антиоксидант (такой как аскорбиновая кислота), краситель, ароматизатор и/или подсластитель (такой как сахароза, сахарин или аспартам).

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде масляных суспензий, которые обычно содержат суспендированный активный ингредиент в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Масляные суспензии могут также содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятного на вкус

препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или смесь любого из них. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой, например, натуральные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, фосфолипиды природного происхождения, такие как соевые бобы, лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры жирных кислот и ангидридов гексита (например сорбитан моноолеат), и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в виде сиропов и эликсиров, которые могут содержать подсластители, такие как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и/или краситель.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для инъекционного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена в виде препарата в соответствии с известным уровнем техники с использованием таких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или может быть приготовлен в виде лиофилизованного порошка. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно могут быть использованы стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нелетучее масло с мягким вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме

того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы в приготовлении препаратов для инъекций.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для ингаляционного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме водных и неводных (например во фторуглеродном пропелленте) аэрозолей, содержащих любые соответствующие растворители и возможно другие соединения, такие как стабилизаторы, противомикробные агенты, антиоксиданты, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, модификаторы биодоступности и их комбинации, но не ограничивающихся ими. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретного соединения, но обычно включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), безопасные белки, такие как сывороточный альбумин, эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для местного или трансдермального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в виде кремов, мазей, гелей и водных или масляных растворов или суспензий, которые обычно могут быть получены путем включения в состав препарата активного ингредиента с обычными, приемлемыми для местного применения наполнителями, такими как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут быть приготовлены в виде трансдермальных пластырей, наносимых на кожу, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Помимо этих представленных лекарственных форм, описанных выше, специалистам в данной области техники обычно известны фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители, и поэтому они включены в настоящее изобретение. Такие эксципиенты и носители описаны, например, в "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), в "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Ed. University of the Sciences in Philadelphia, 21st Edition, LWW (2005), которые включены в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде единичной лекарственной формы. Количество соединений, предложенных здесь, в единичной лекарственной форме будет варьировать в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата таким образом, чтобы могла быть введена дозировка от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела/сутки, например 0,01-800 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-700 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-600 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-500 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-400 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-300 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-200 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-150 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-100 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-100 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-80 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-60 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-50 мг/кг массы тела/сутки, 1-50 мг/кг массы тела/сутки, 1-45 мг/кг массы тела/сутки, 1-40 мг/кг массы тела/сутки, 1-35 мг/кг массы тела/сутки, 1-30 мг/кг массы тела/сутки, 1-25 мг/кг массы тела/сутки соединений, предложенных здесь, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы, не вызывая каких-либо неблагоприятных побочных эффектов, при условии что такие большие дозы сначала разделяют на несколько малых доз для введения в течение суток. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования см. главу 25.3 в 5 томе *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, которая специально включена в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов короткого действия, быстрого высвобождения, длительного действия и продолжительного высвобождения. Соответственно, фармацевтические препараты по настоящему изобретению также могут быть приготовлены для контролируемого высвобождения или медленного высвобождения.

В другом аспекте также предложены ветеринарные композиции, содержащие одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и носитель, применяемый в ветеринарии. Носители, применяемые в ветеринарии, представляют собой вещества, используемые для введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества,

которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим требуемым путем.

Фармацевтические композиции или ветеринарные композиции могут быть упакованы различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Например, изделие для раздачи может включать контейнер, в котором размещены композиции в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылочки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и тому подобное. Контейнер может также включать систему с индикацией вскрытия для предотвращения неосторожного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие указания. Композиции также могут быть упакованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды, для инъекций непосредственно перед применением. Экстемпоральные растворы и суспензии для инъекций готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных выше.

В другом аспекте также предложены фармацевтические композиции, содержащие одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве первого активного ингредиента и второй активный ингредиент.

В некоторых воплощениях второй активный ингредиент обладает активностью, дополняющей активность предложенного здесь соединения, так что они не оказывают негативного воздействия друг на друга. Такие ингредиенты подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемого назначения.

В некоторых воплощениях второй активный ингредиент может включать:

1) антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, которые используют в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например цис-платин, карбоплатин, циклофосфамид, хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевины); антиметаболиты (например антифолаты, такие как фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу и тегафуру, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид, гидроксимочевина и гемцитабин); противоопухолевые

антибиотики (например антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например алкалоиды барвинка, такие как винкрестин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как паклитаксел или таксотер); и ингибиторы топоизомераз (например эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотекины);

2) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и идоксифен), регуляторы, понижающие экспрессию рецепторов эстрогена (например фулвестрант), антиандрогены (например бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты LHRH (рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона) или агонисты LHRH (например гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например ацетат мегестрола), ингибиторы ароматаз (например как анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

3) антиинвазивные агенты (например ингибиторы семейства киназ c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилендиоксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530) и N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дасатиниб, BMS-354825), и ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецепторов урокиназного активатора плазминогена);

4) ингибиторы функции факторов роста: например такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам факторов роста (например трастузумаб - антитела против гена *erbB2* [Herceptin™] и цетуксимаб - антитела против гена *erbB1* [C225]); такие ингибиторы также включают, например, ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства рецепторов эпидермального фактора роста (например ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD 1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), и ингибиторы тирозинкиназы *erbB2*, такие как лапатиниб), ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов, ингибиторы семейства факторов роста производных тромбоцитов, такие как иматиниб, ингибиторы серин/треонинкиназ (например ингибиторы сигнальных путей Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например

сорафениб (BAY 43-9006)) и ингибиторы клеточной сигнализации, осуществляемой посредством MEK (митоген-активируемая протеинкиназа) и/или Akt киназ;

5) антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют действие сосудистого эндотелиального фактора роста [например бевацизумаб - антитела против фактора роста сосудистых эндотелиальных клеток (Avastin™) и ингибиторы тирозинкиназы рецептора VEGF, такие как 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин (ZD6474; Пример 2 в WO 01/32651), 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; Пример 240 в WO 00/47212), ваталаниб (PTK787; WO 98/35985) и SU11248 (сунитиниб; WO 01/60814), и соединения, которые действуют посредством других механизмов (например линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин)];

6) агенты, повреждающие сосуды, такие как комбретагатин A4 и соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 или WO 02/08213;

7) агенты, используемые в антисмысловой терапии, такие как ISIS 2503, anti-ras антисмысловой агент;

8) агенты, используемые в подходах генной терапии, включая подходы к замещению аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (ген-направленная ферментная пролекарственная терапия), такие как подходы, при которых применяют цитозиндиаминазу, тимидинкиназу или бактериальный фермент нитроредуктазу, и подходы к повышению толерантности пациентов к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; и

9) агенты, используемые в иммунотерапевтических методах, включая *ex vivo* и *in vivo* подходы к повышению иммуногенности раковых клеток пациентов, такие как трансфекция при помощи цитокинов, таких как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, подходы к снижению энергии Т-клеток, подходы, при которых применяют трансфектные иммунные клетки, такие как цитокин-трансфектные дендритные клетки, подходы, при которых применяют линии цитокин-трансфектных раковых клеток, и подходы, при которых применяют антиидиотипические антитела.

Способ лечения заболевания

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, которые способны ингибировать

киназу ATR. Ингибирующие свойства соединений формулы (I) могут быть продемонстрированы с использованием изложенных здесь методов тестирования.

Соответственно, соединения формулы (I) могут быть использованы в лечении (терапевтическом или профилактическом) состояний или заболеваний у субъекта, которые опосредованы киназой ATR.

Используемый здесь термин «субъект» относится к человеку и не относящемуся к человеку животному. Примеры не относящегося к человеку животного включают всех позвоночных, например млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека (особенно высшие приматы), собака, грызуны (например мышь или крыса), морская свинка, кошка, и немлекопитающих, таких как птицы, амфибии, рептилии и так далее. В предпочтительном воплощении субъектом является человек. В другом воплощении субъект представляет собой экспериментальное животное или животное, подходящее в качестве модели заболевания.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве противоопухолевых агентов. В некоторых воплощениях соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве антипролиферативных, апоптотических и/или антиинвазивных агентов при сдерживании и/или лечении солидной опухоли и/или опухоли жидких тканей. В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны в предупреждении или лечении тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию ATR. В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны в предупреждении или лечении тех опухолей, которые полностью или частично опосредованы ATR.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны для лечения пролиферативных заболеваний, включая злокачественные заболевания, такие как рак, а также незлокачественные заболевания, такие как воспалительные заболевания, обструктивные заболевания дыхательных путей, иммунные заболевания или сердечно-сосудистые заболевания.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны для лечения рака, например, гематологических злокачественных новообразований, таких как лейкоз, множественная миелома, лимфом, таких как болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы (включая мантийноклеточную лимфому), и миелодиспластических синдромов, а также солидных опухолей и их метастазов, таких как рак молочной железы, рак легкого (немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), плоскоклеточный рак), рак эндометрия, опухоли центральной нервной системы, такие как глиомы, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, мультиформная

глиобластома, смешанные глиомы, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминома и тератома, виды рака желудочно-кишечного тракта, такие как рак желудка, рак пищевода, гепатоцеллюлярная карцинома (рак печени), холангиокарциномы, виды рака толстой и прямой кишки, виды рака тонкой кишки, виды рака поджелудочной железы, виды рака кожи, такие как меланомы (в частности метастатическая меланома), виды рака щитовидной железы, виды рака головы и шеи и виды рака слюнных желез, предстательной железы, яичка, яичника, шейки матки, матки, вульвы, мочевого пузыря, почки (включая почечно-клеточный рак, светлоклеточную и почечную онкоцитому), плоскоклеточные карциномы, саркомы, такие как остеосаркома, хондросаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома Юинга, гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), саркома Капоши и виды детского рака, такие как рабдомиосаркомы и нейробластомы, но не ограничиваясь ими.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны для лечения аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний, например аллергии, болезни Альцгеймера, острого диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, астмы, атеросклероза, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунных гемолитических и тромбоцитопенических состояний, аутоиммунного гепатита, аутоиммунной болезни внутреннего уха, буллезного пемфигоида, глютеновой болезни, болезни Шагаса, хронической обструктивной болезни легких, хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), синдрома Черджа-Стросса, болезни Крона, дерматомиозита, сахарного диабета I типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера (и связанных с ним гломерулонефрита и легочного кровотечения), болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, интерстициального цистита, синдрома раздраженного кишечника, красной волчанки, кольцевидной склеродермии, рассеянного склероза, миастении гравис, нарколепсии, нейромиотонии, болезни Паркинсона, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, полимиозита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, шизофрении, септического шока, склеродермии, болезни Шегрена, системной красной волчанки (и ассоциированного с ней гломерулонефрита), височного артериита, отторжения трансплантата и острого отторжения трансплантированных органов, васкулита (АНЦА-ассоциированного (ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами) и других васкулитов), витилиго и гранулематоза Вегенера, но не ограничиваясь ими.

Используемый здесь термин «терапия» имеет свое обычное значение борьбы с заболеванием с целью полного или частичного облегчения одного, некоторых или всех его симптомов, либо для коррекции или компенсации лежащей в его основе патологии, тем самым достигая благоприятных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное ослабление болезненного состояния и ремиссию (либо частичную, либо полную), как диагностируемые, так и недиагностируемые, но не ограничиваются ими. «Терапия» также может означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения терапии. Нуждающиеся в терапии включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто предрасположен к состоянию или расстройству, или тех, у кого состояние или расстройство необходимо предотвратить. Термин «терапия» также включает профилактику, если нет конкретных указаний на обратное. Термины «терапевтический» и «терапевтически» следует интерпретировать соответствующим образом.

Используемый здесь термин «профилактика» или «профилактический» имеет свое обычное значение и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациент временно или постоянно защищен от обострения или ухудшения заболевания или развития новых симптомов, связанных с заболеванием.

Термин «лечение» используют как синоним «терапии». Подобным образом термин «лечить» можно рассматривать как «применение терапии», где «терапия» имеет значение, как оно определено здесь.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для использования в терапии, например, для использования в терапии, связанной с киназой ATR.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой

соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) могут быть использованы в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как второй и другой противоопухолевый агент, но не ограничиваясь ими) и немедикаментозными терапевтическими средствами (такими как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, но не ограничиваясь ими). Например, соединения формулы (I) могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями или немедикаментозными терапевтическими средствами, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений формулы (I). Соединения формулы (I) могут быть введены одновременно (в виде одного препарата или отдельного препарата) или последовательно с другими терапевтическими средствами. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более препаратов/проведения лечения в течение одного цикла или курса терапии.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или несколькими традиционными химиотерапевтическими агентами, которые охватывают широкий спектр терапевтических методов лечения в области онкологии. Эти агенты вводят на различных стадиях заболевания с целью уменьшения размеров опухолей, уничтожения остаточных раковых клеток, оставшихся после хирургического вмешательства, индукции ремиссии, поддержания ремиссии и/или облегчения симптомов, связанных с раком или его лечением.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним противораковым агентом направленного действия, который модулирует протеинкиназы, участвующие в различных болезненных состояниях.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним противораковым агентом направленного действия, который модулирует некиназные биологические мишени, путь или процессы.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним другим противораковым агентом, который включает генную терапию, терапию рака, основанную на РНК-интерференции, хемопротективные агенты (например амифостин, месна и дексразоксан), конъюгат антитело-лекарственное средство

(например брентуксимаб ведотин, ибритумомаб тиуксетан), иммунотерапия рака, такая как интерлейкин-2, противораковые вакцины (например сипулейцел-Т) или моноклональные антитела (например бевацизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб, трастузумаб и так далее), но не ограничивается ими.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним противовоспалительным агентом, включая NSAID (нестероидные противовоспалительные препараты), неспецифические и специфические ингибиторы циклооксигеназы COX-2, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), иммунодепрессанты и метотрексат, но не ограничиваясь ими.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с лучевой терапией или хирургическими вмешательствами. Излучение обычно доставляется изнутри (имплантация радиоактивного материала рядом с очагом раковой опухоли) или снаружи тела из аппарата, в котором используется фотонное (рентгеновское или гамма-излучение) или корпускулярное излучение. Если комбинированная терапия дополнительно включает лучевую терапию, то лучевую терапию можно проводить в любое подходящее время до тех пор, пока не будет достигнут благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и лучевой терапии.

Соответственно, в дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболеваний, связанных с киназой ATR, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

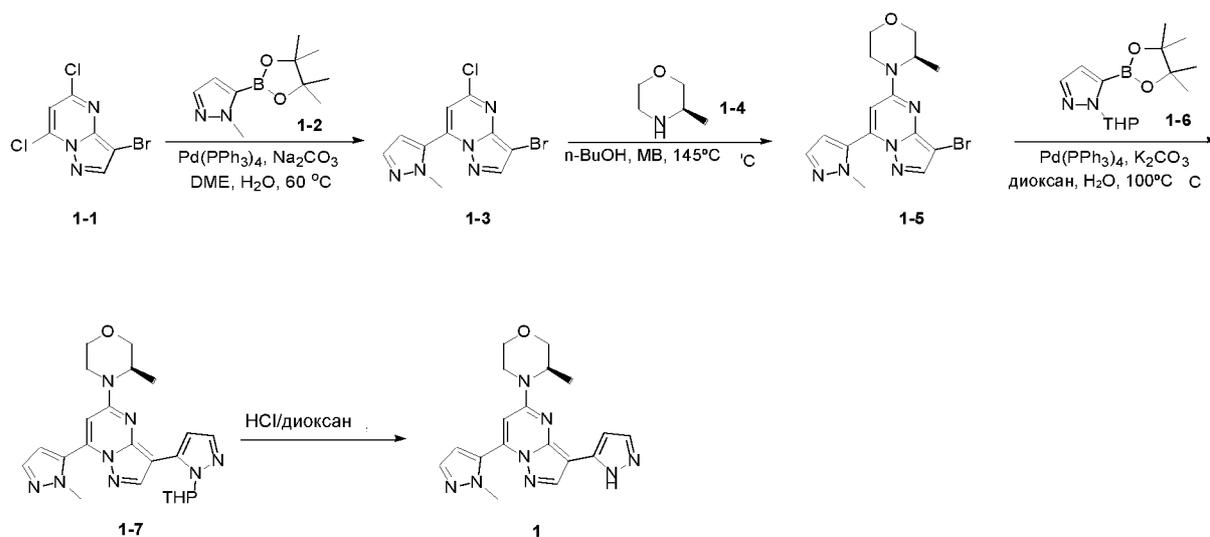
ПРИМЕРЫ

Следующие примеры включены с целью иллюстрации. Однако следует понимать, что эти примеры не ограничивают настоящее изобретение и предназначены только для того, чтобы предложить способ практического применения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные химические взаимодействия могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений по настоящему изобретению, и считается, что альтернативные способы получения соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Например, синтез соединений по настоящему изобретению, не приведенных в качестве примеров, может быть успешно осуществлен посредством модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например путем соответствующей защиты создающих помехи групп,

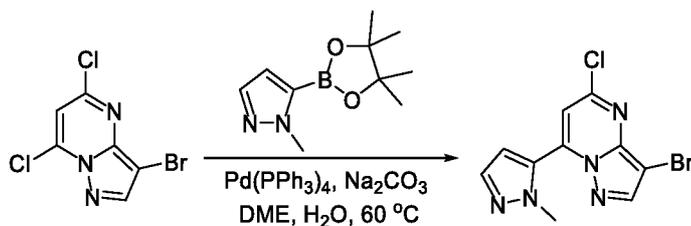
путем использования других подходящих реагентов и строительных блоков, известных в данной области техники, отличных от тех, которые описаны, и/или путем проведения обычных модификаций условий реакции. Альтернативно, другие взаимодействия, описанные здесь или известные в данной области техники, будут признаны применимыми для получения других соединений по настоящему изобретению.

Пример 1

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



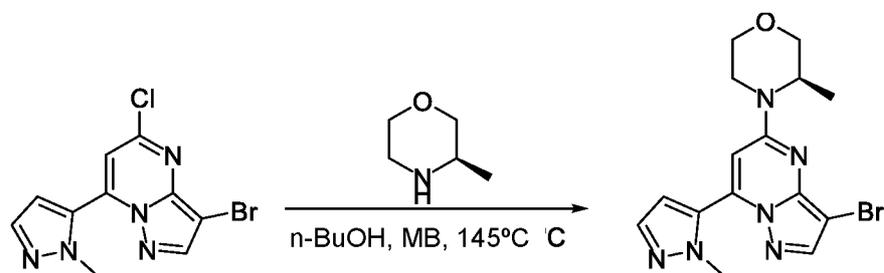
Стадия 1. 3-Бром-5-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]-пиримидин



Смесь 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (1,0 г; 3,74 ммоль), 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,78 г; 3,74 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,22 г; 0,18 ммоль) и Na₂CO₃ (0,79 г; 7,49 ммоль) в соразвителях DME (60 мл) и H₂O (12 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл), затем экстрагировали ЕА (этилацетат) (60 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE (петролейный

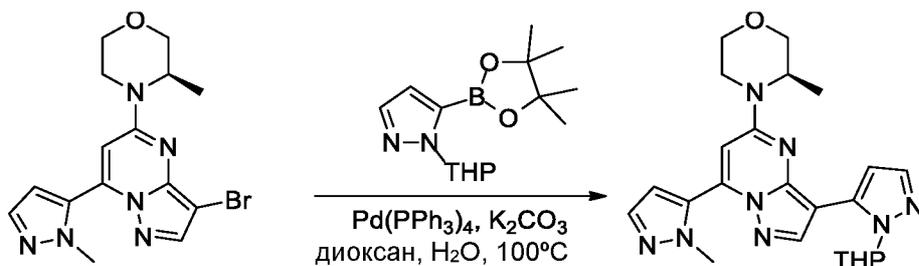
эфир):EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (187 мг; выход: 16%). ЖХМС (ЭРИ (электрораспылительная ионизация)): m/z 312 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (R)-4-(3-Бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь 5-{3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1-метил-1H-пиразола (167 мг; 0,53 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (486 мг; 4,80 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемешивали при 145°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (148 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 377 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (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)морфолин



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (128 мг; 0,33 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (188 мг; 0,67 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (39 мг; 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (117 мг; 0,84 ммоль) в соразтворителях диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:2, об./об.) с получением требуемого продукта (59 мг; выход: 38%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 449 $[M+H]^+$.

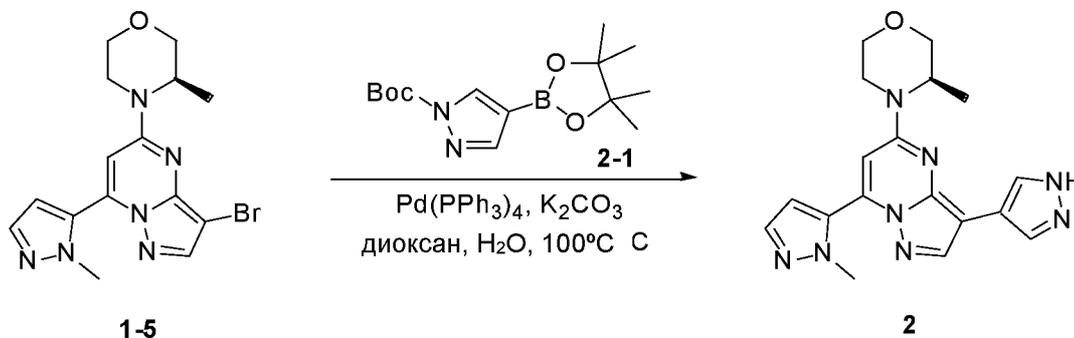
Стадия 4. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



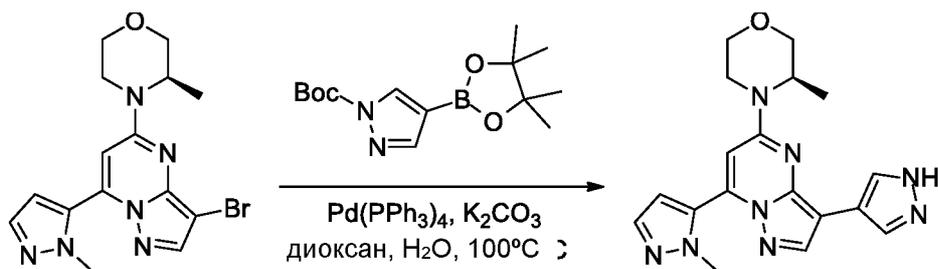
Смесь (3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолина (59 мг; 0,13 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (44,2 мг; выход: 92%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 365 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (400 МГц, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.26 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4.00 (dd, $J=11,5, 3,3$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.67 (dd, $J=11,5, 2,9$ Гц, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 2

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина



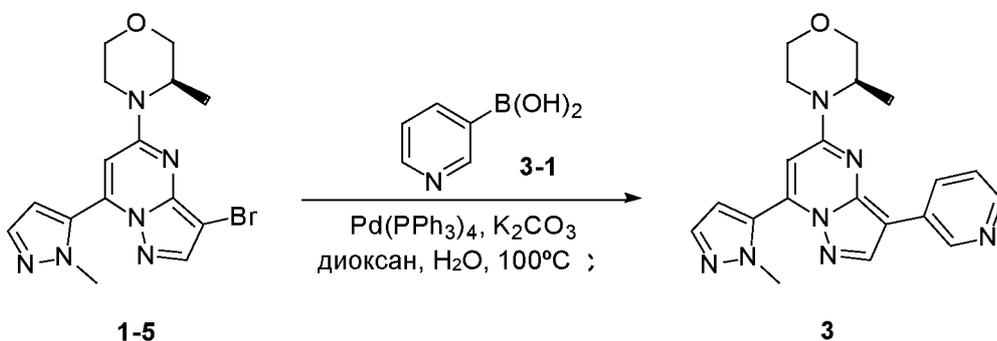
Стадия 1. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



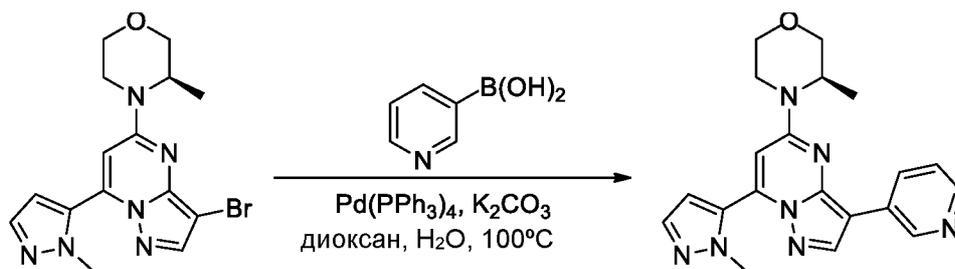
Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,26 ммоль), *трет*-бутил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (155 мг; 0,53 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (30 мг; 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (91 мг; 0,66 ммоль) в соразвителях диоксане (3 мл) и H₂O (0,6 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (34,5 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 365 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.21 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,1, 3,1 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.67 (dd, J=11,5, 3,0 Гц, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.28 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 3

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина



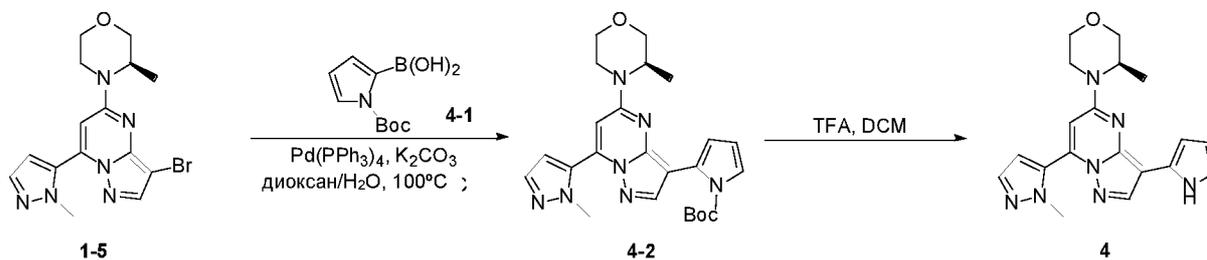
Стадия 1. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин[1,5-а]пиримидин



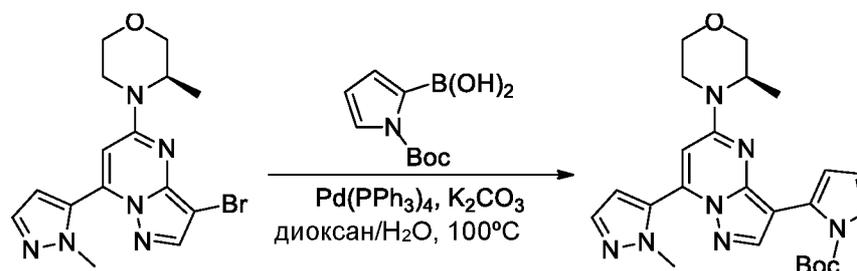
Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,26 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (65,2 мг; 0,53 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (30 мг; 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (91 мг; 0,66 ммоль) в соразтворителях диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали DCM (дихлорметан) (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (34,0 мг; выход: 34%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 376 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (dt, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 8.36 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8.15 (s, 0,5H), 7.65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.25 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4.02 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.68 (dd, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.31 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 4

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиррол-2-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

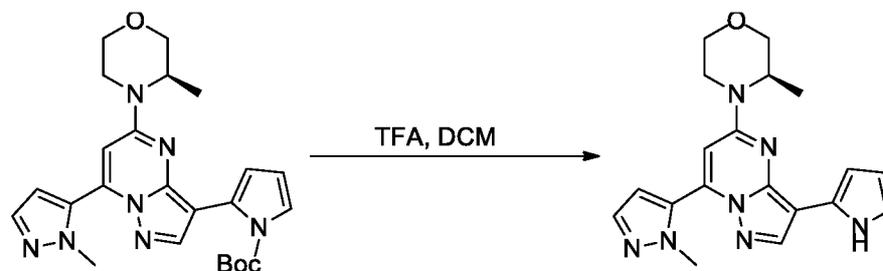


Стадия 1. трет-Бутил-(R)-2-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилат



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (120 мг; 0,31 ммоль), (1-(*tert*-бутоксикарбонил)-1H-пиррол-2-ил)бороновой кислоты (134 мг; 0,64 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (36 мг; 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (109 мг; 0,79 ммоль) в соразтворителях диоксане (4 мл) и H₂O (0,8 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:2, об./об.) с получением требуемого продукта (79 мг; выход: 53 %). ЖХМС (ЭРИ): m/z 464 [M+H]⁺.

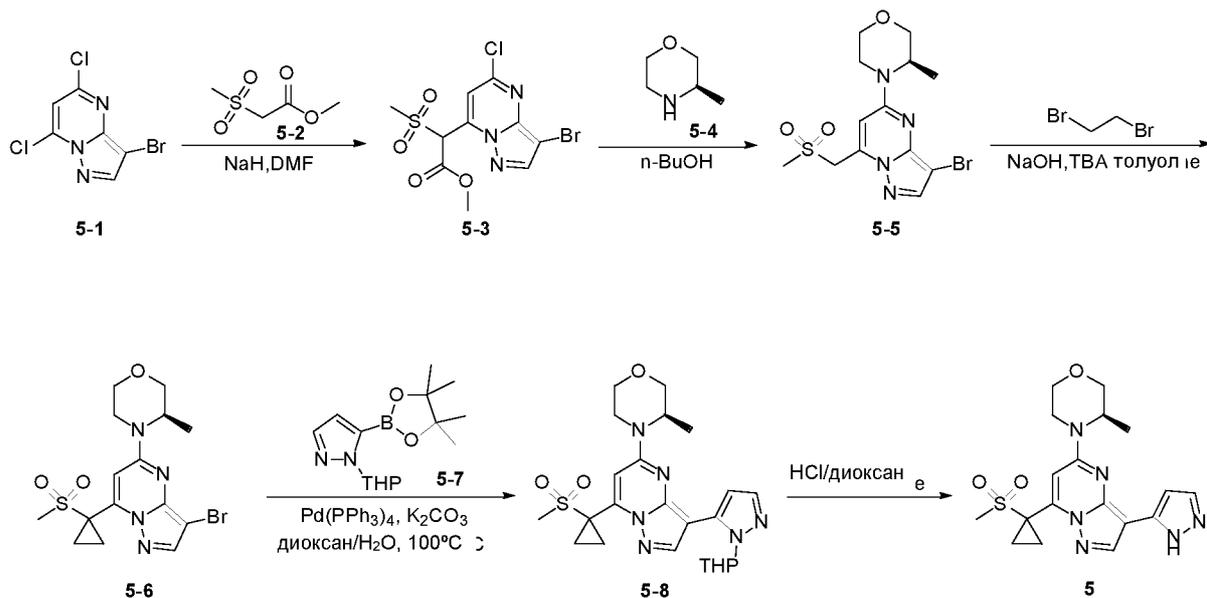
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиррол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



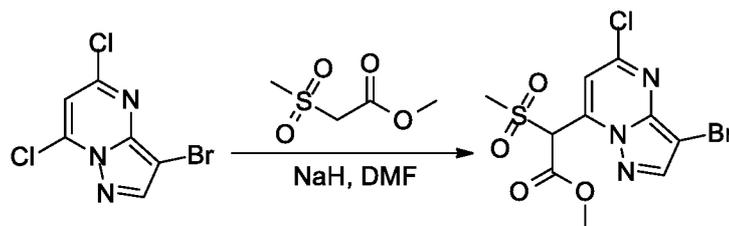
В раствор *tert*-бутил-2-[7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1H-пиррол-1-карбоксилата (40 мг; 0,08 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (трифторуксусная кислота) (0,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (13,2 мг; выход: 42%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 364 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.92-6.71 (m, 3H), 6.52 (t, J=3,5 Гц, 1H), 6.09 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 4.59 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4.26 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,2, 3,1 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.67 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3.52 (td, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 1.28 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 5

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолина

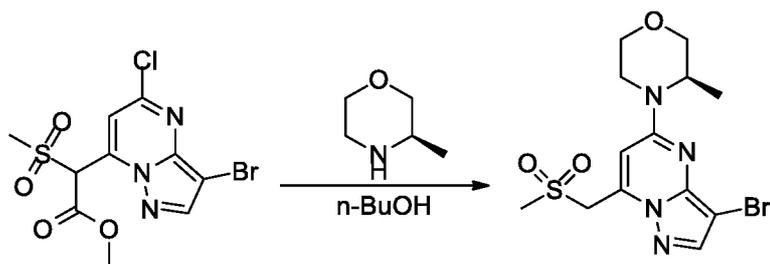


Стадия 1. Метил-2-(3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-(метилсульфонил)ацетат



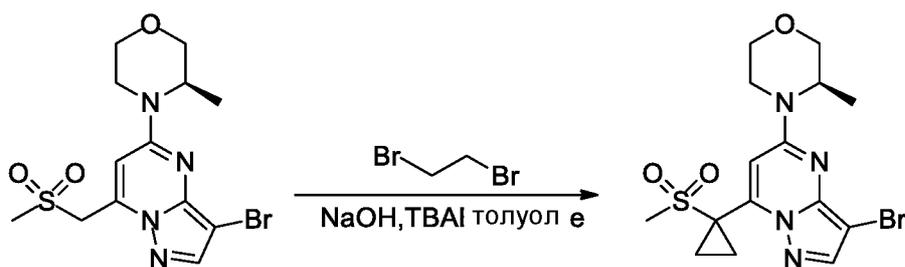
В раствор метил-2-метансульфонилацетата (0,60 г; 3,93 ммоль) в DMF (диметилформамид) (20 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (0,22 г; 5,62 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (1 г; 3,75 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EA (30 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1 г; выход: 69%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 382/384 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 4H).

Стадия 2. (R)-4-(3-Бром-7-((метилсульфонил)метил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



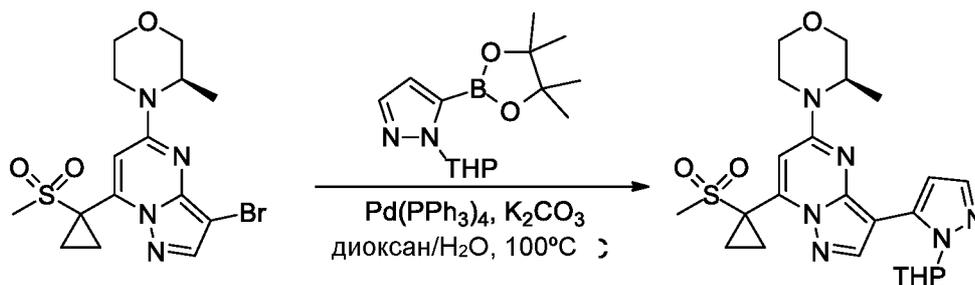
В раствор метил-2-(3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-(метилсульфонил)аацетата (500 мг; 1,31 ммоль) в n-BuOH (15 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (1,19 г; 11,76 ммоль). Смесь перемешивали при 145°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (280 мг; выход: 77%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 389/391 [M+H]⁺.

Стадия 3. (R)-4-(3-Бром-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-пиразоло[1,5-а]-пиримидин -5-ил)-3-метилморфолин



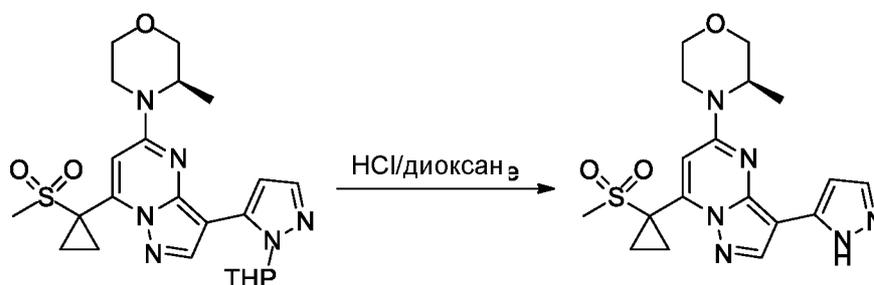
В раствор (R)-4-(3-бром-7-((метилсульфонил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (200 мг; 0,51 ммоль) в толуоле (10 мл) последовательно добавляли 1,2-дибромэтан (0,11 мл; 1,28 ммоль), NaOH (10 М в H₂O; 0,51 мл; 5,14 ммоль) и ТВАВ (бромид тетрабутиламмония) (32 мг; 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (170 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 415/417 [M+H]⁺.

Стадия 4. (3R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (170 мг; 0,41 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (227,7 мг; 0,82 ммоль) в соразтворителях диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли K₂CO₃ (141,4 мг; 1,02 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (47,28 мг; 0,041 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 75%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 487 [M+H]⁺.

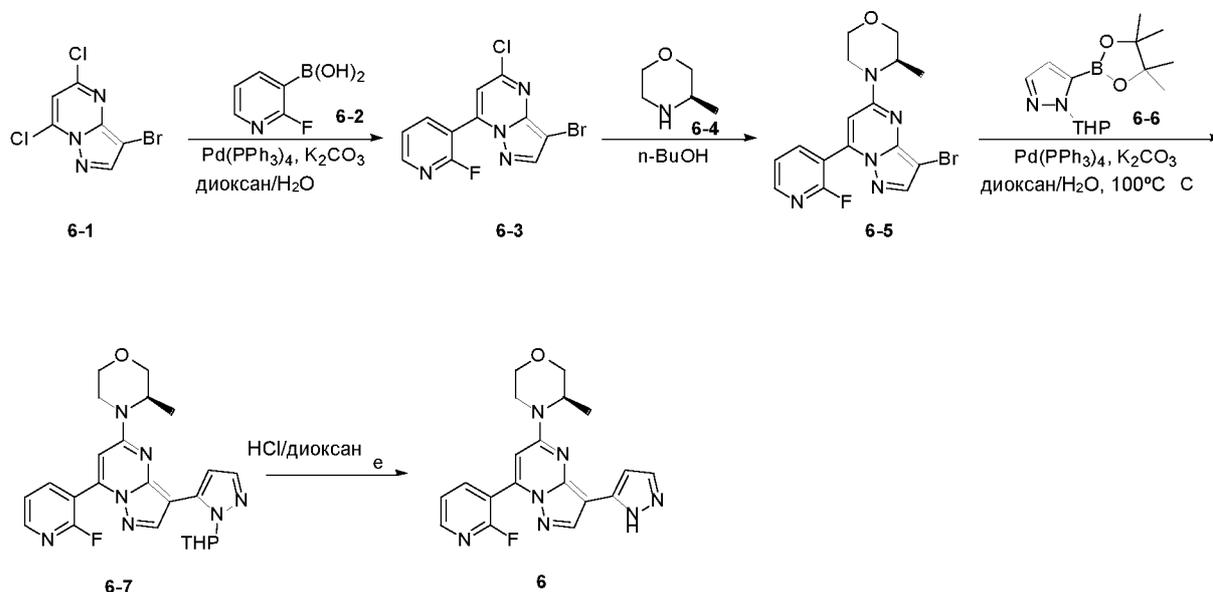
Стадия 5. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



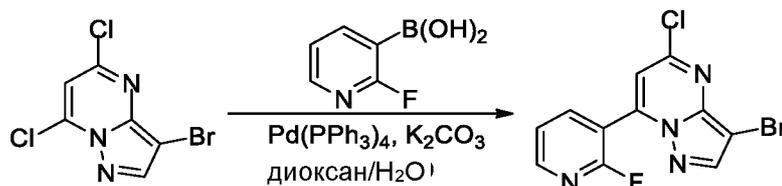
В раствор (3R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолина (120 мг; 0,25 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (35 мг; выход: 35%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 403 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.74 (d, J=87,9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,1 Гц, 1H), 3.79 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.51 (td, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.65 (q, J=5,7 Гц, 2H), 1.25 (t, J=11,2 Гц, 3H).

Пример 6

Синтез (R)-4-(7-(2-фторпиридин-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина

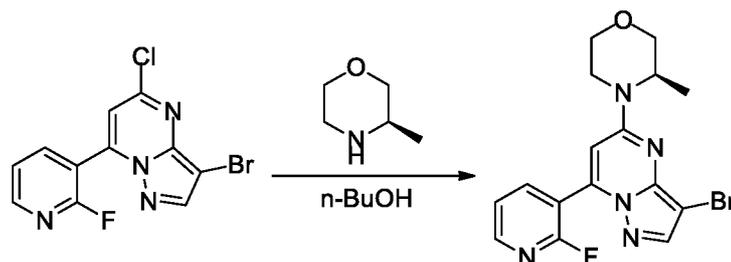


Стадия 1. 3-Бром-5-хлор-7-(2-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



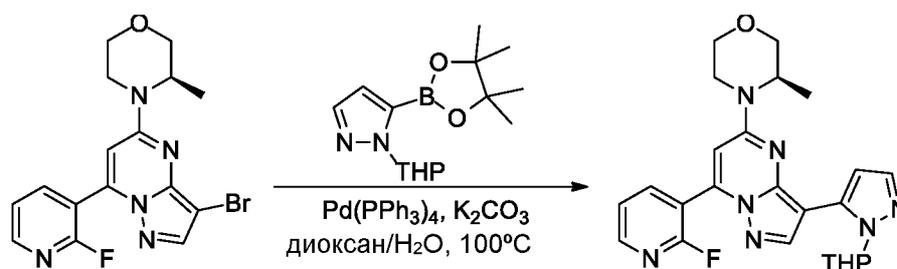
В раствор 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (0,46 мл; 3,75 ммоль) и (2-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (2,20 г; 7,49 ммоль) в сорастворителях диоксане (50 мл) и H₂O (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,29 г; 9,37 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,43 г; 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (650 мг; выход: 53%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 327/329 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.54 (dd, J=4,9, 0,9 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (ddd, J=9,4, 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H).

Стадия 2. (R)-4-(3-Бром-7-(2-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



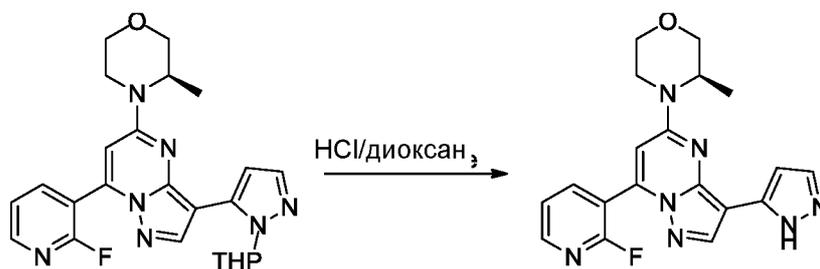
В раствор 3-бром-5-хлор-7-(2-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (300 мг; 0,92 ммоль) в *n*-BuOH (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (833,8 мг; 8,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 145°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (280 мг; выход: 78%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 392/394 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.47 (dt, J=20,7, 10,4 Гц, 1H), 8.33 (ddd, J=9,4, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (ddd, J=7,1, 4,9, 1,9 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.54 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4.21 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.76 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.64 (dd, J=11,5, 3,0 Гц, 1H), 3.49 (td, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия 3. (3R)-4-(7-(2-Фторпиридин-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-7-(2-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (140 мг; 0,36 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (198,6 мг; 0,71 ммоль) в соразтворителях диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли K₂CO₃ (123,3 мг; 0,89 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (41,2 мг; 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (120 мг; выход: 72%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 464 [M+H]⁺.

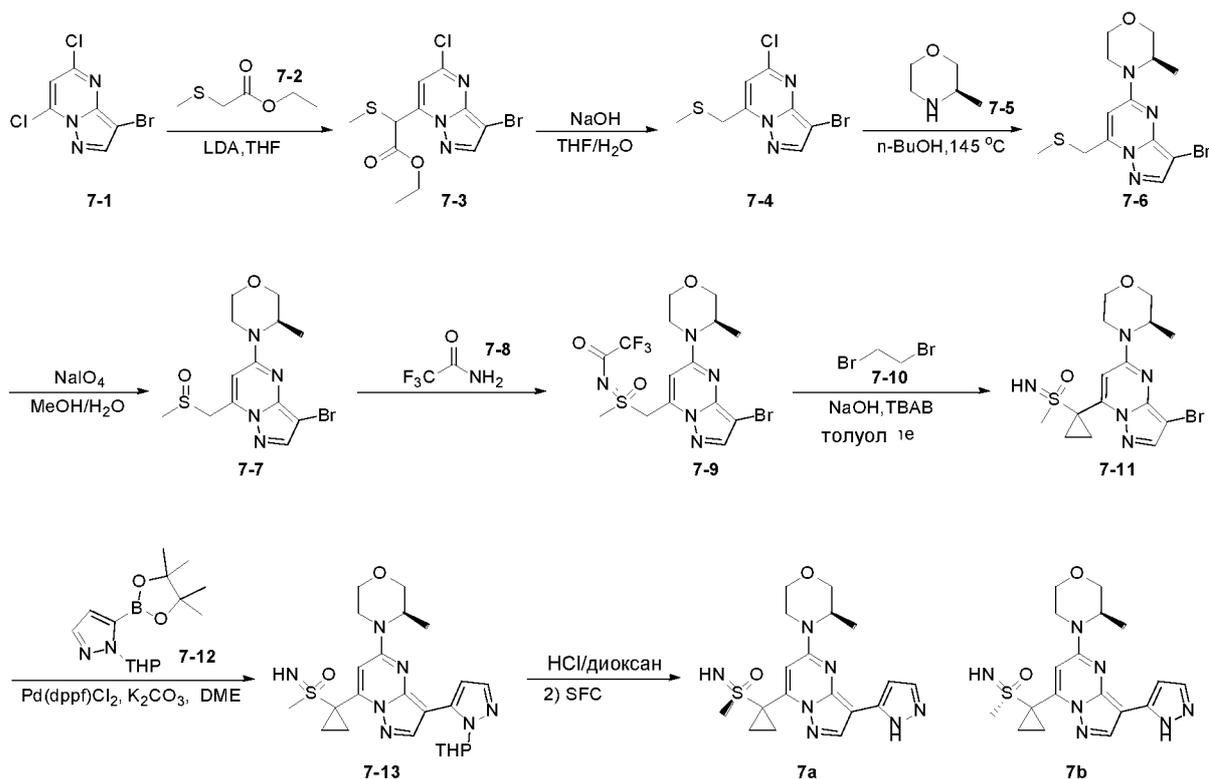
Стадия 4. (R)-4-(7-(2-Фторпиридин-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



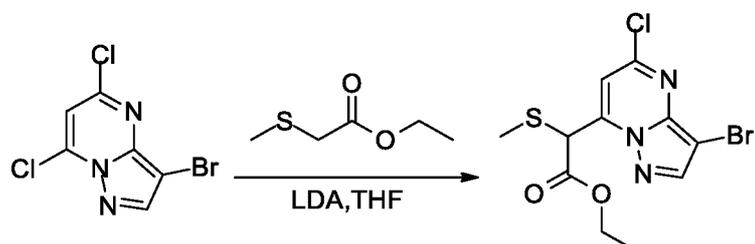
Смесь (3R)-4-(7-(2-фторпиридин-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (120 мг; 0,26 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 20%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 380 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.49 (dd, J=4,9, 1,1 Гц, 1H), 8.37 (ddd, J=9,4, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 8.25 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7.62 (ddd, J=7,1, 4,9, 1,8 Гц, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.26 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.79 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.67 (dd, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 3.53 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.29 (d, J=6,7 Гц, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.42 (dd, J=4,9, 1,0 Гц, 1H), 8.28 (ddd, J=9,3, 7,5, 1,9 Гц, 1H), 8.23 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=11,3, 2,3 Гц, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 6.85 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.81 (d, J=11,1 Гц, 1H), 4.59 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4.24 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 3.84 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.78 (dd, J=11,6, 2,9 Гц, 1H), 3.64 (td, J=12,0, 3,0 Гц, 1H), 3.40 (td, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 1.39 (d, J=6,8 Гц, 1H).

Пример 7

Синтез имино(метил)-(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона

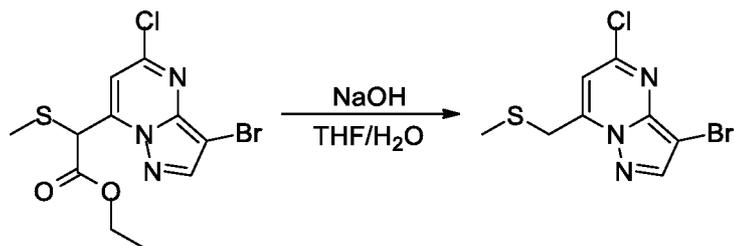


Стадия 1. Этил-2-(3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-(метилтио)ацетат



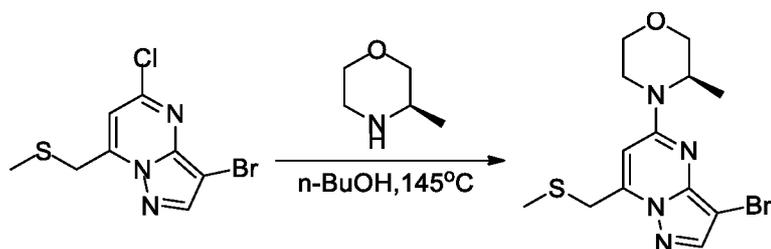
В раствор этил-2-(метилсульфанил)ацетата (1 г; 7,49 ммоль) в THF (тетрагидрофуран) (30 мл) при -60°C по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2 М в THF; 4,68 мл; 9,37 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]-пиримидина (1 г; 3,75 ммоль) в THF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали EA (30 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 50:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,2 г; выход: 87%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 364/396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 3-Бром-5-хлор-7-((метилтио)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



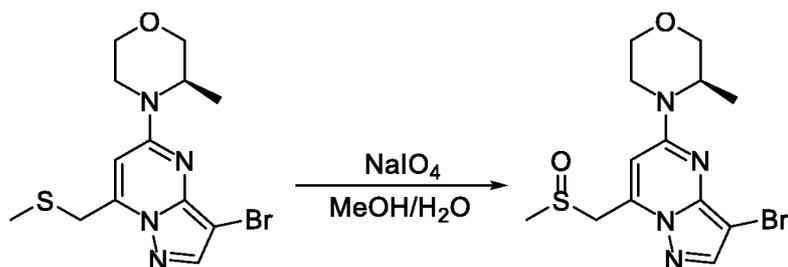
В раствор этил-2-(3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-(метилтио)-ацетата (1,2 г; 3,29 ммоль) в соразтворителях THF (40 мл) и H₂O (12 мл) добавляли NaOH (0,39 г; 9,87 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 50:1, об./об.) с получением требуемого продукта (670 мг; выход: 69%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 292/294 [M+H]⁺.

Стадия 3. (R)-4-(3-Бром-7-((метилтио)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



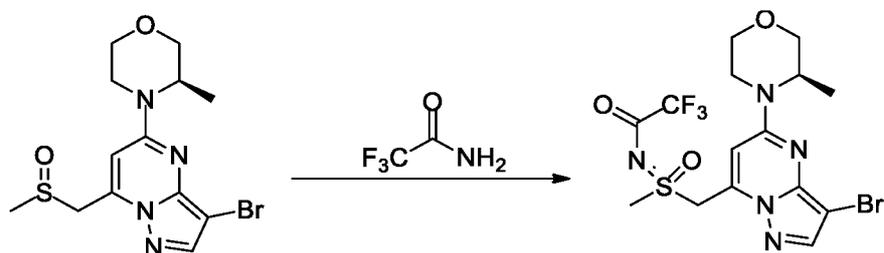
В раствор 3-бром-5-хлор-7-((метилтио)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (670 мг; 2,29 ммоль) в n-BuOH (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (2,08 г; 20,61 ммоль). Смесь перемешивали при 145°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (730 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 357/359 [M+H]⁺.

Стадия 4. (3R)-4-(3-Бром-7-((метилсульфинил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



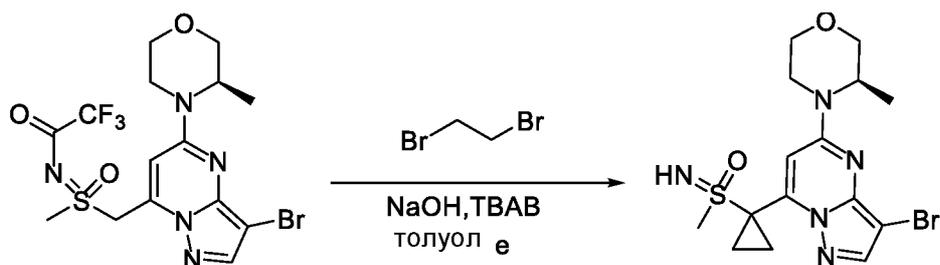
В раствор (R)-4-(3-бром-7-((метилтио)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (730 мг; 2,04 ммоль) в сорастворителях MeOH (25 мл) и H₂O (5 мл) добавляли перйодат натрия (437,0 мг; 2,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 50:1, об./об.) с получением требуемого продукта (680 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 373/375 [M+H]⁺.

Стадия 5. ((3-Бром-5-((R)-3-метилморфолино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метил)(метил)((2,2,2-трифторэтил)имино)-16-сульфанон



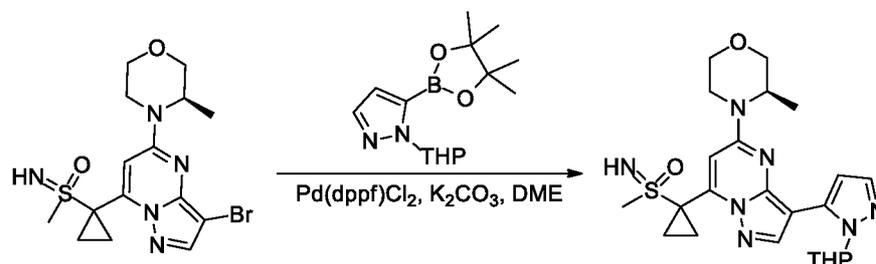
В раствор (3R)-4-(3-бром-7-((метилсульфинил)метил)пирозоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (680 мг; 1,82 ммоль) и трифторацетамида (411,8 мг; 3,64 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли MgO (293,6 мг; 7,28 ммоль), (диацетоксийод)бензол (880,1 мг; 2,73 ммоль) и ацетат родия (12,7 мг; 0,046 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (500 мг; выход: 56%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 484/486 [M+H]⁺.

Стадия 6. (1-(3-Бром-5-((R)-3-метилморфолино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон



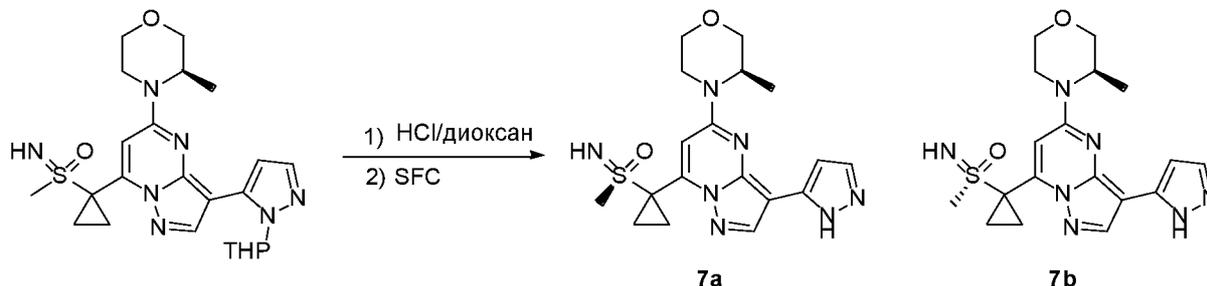
В раствор N-[(3-бром-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]-пиримидин-7-ил}метил)(метил)-оксо-λ6-сульфанилиден]-2,2,2-трифторацетамида (400 мг; 0,83 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (388 мг; 2,07 ммоль), NaOH (10 М в H₂O; 0,83 мл; 8,26 ммоль) и ТВАВ (54 мг; 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (140 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 414/416 [M+H]⁺.

Стадия 7. Имино(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пирин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанон



В раствор (1-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-циклопропил)имино(метил)-λ6-сульфанона (130 мг; 0,31 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (174,6 мг; 0,62 ммоль) в DME (5 мл) добавляли K₂CO₃ (107,8 мг; 0,78 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (22,96 мг; 0,031 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (45 мг; выход: 29%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 486 [M+H]⁺.

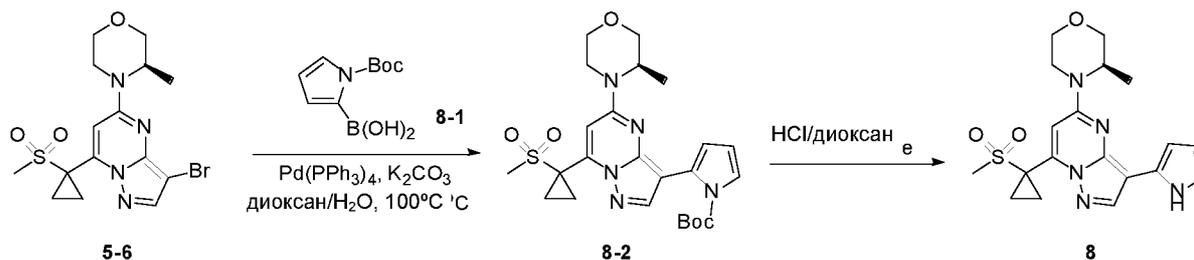
Стадия 8. Имино(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанон



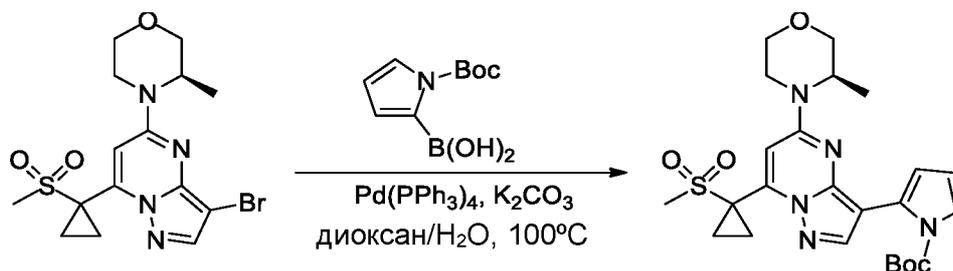
В раствор имино(метил)-(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона (40 мг; 0,08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4M в диоксане, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением диастереомера (20 мг), который далее разделяли посредством СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) (хиральная колонка OJ-H 4,6×250 мм, 5 мкм; насос А: СФ (сверхкритический флюид) CO₂, насос В: MeOH плюс 0,05% DEA, 5%-40%, 8,5 мин) с получением (R)-имино-(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона (0,8 мг; выход: 2,4%) и (S)-имино(метил)(1-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-λ6-сульфанона (2,5 мг; выход: 7,5%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 402 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.57 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4.22 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,3, 3,2 Гц, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.66 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.52 (dd, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.79 (dtd, J=14,9, 10,4, 4,2 Гц, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 8

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

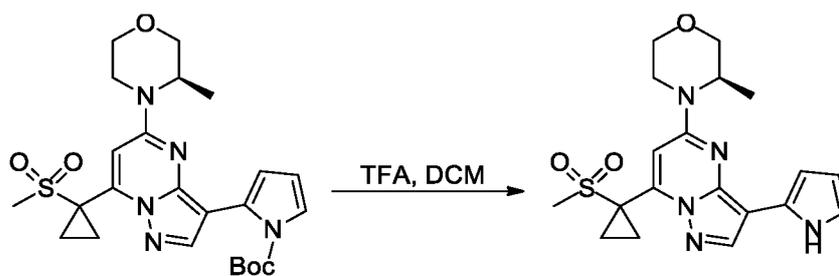


Стадия 1. *трет*-Бутил-(R)-2-(5-(3-метилморфолино)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилат



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метансульфонилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (128 мг; 0,30 ммоль), {1-[(*трет*-бутокси)-карбонил]-1H-пиррол-2-ил}бороновой кислоты (130 мг; 0,62 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (35,6 мг; 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (107 мг; 0,77 ммоль) в соразтворителях диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (71 мг; выход: 45%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 502 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин

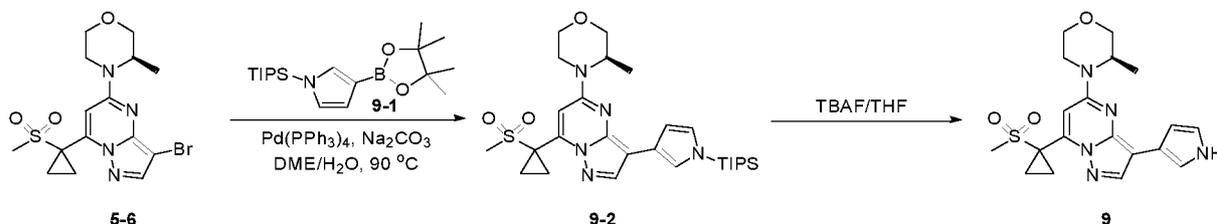


В раствор *трет*-бутил-2-[7-(1-метансульфонилциклопропил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1H-пиррол-1-карбоксилата (71 мг; 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (32 мг; выход: 56%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 402 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 6.08 (m, 6.09-6.07, 2,6 Гц, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.22 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,3, 3,1 Гц, 1H), 3.79 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H),

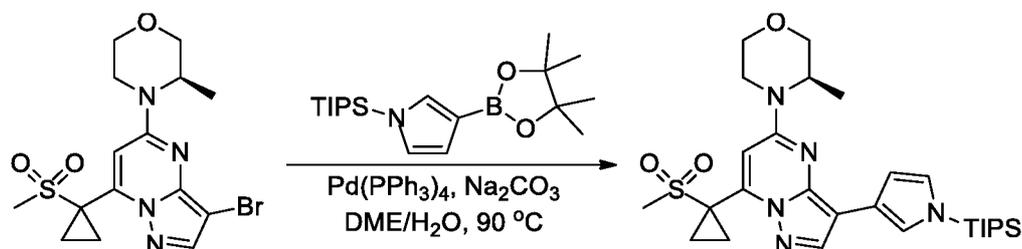
3.28-3.20 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.88 (q, J=5,4 Гц, 2H), 1.63 (q, J=5,7 Гц, 2H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 9

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолина

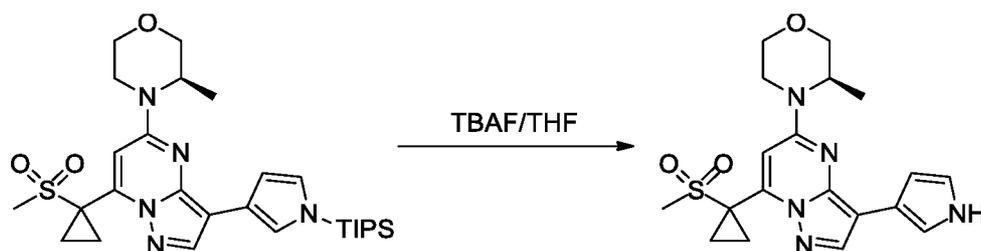


Стадия 1. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(триизопропилсилил)-1H-пиррол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метансульфонилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,24 ммоль), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-[трис(пропан-2-ил)силил]-1H-пиррола (168 мг; 0,48 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (27,8 мг; 0,024 ммоль) и Na₂CO₃ (76 мг; 0,72 ммоль) в соразвителях DME (3 мл) и H₂O (0,6 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (49 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 558 [M+H]⁺.

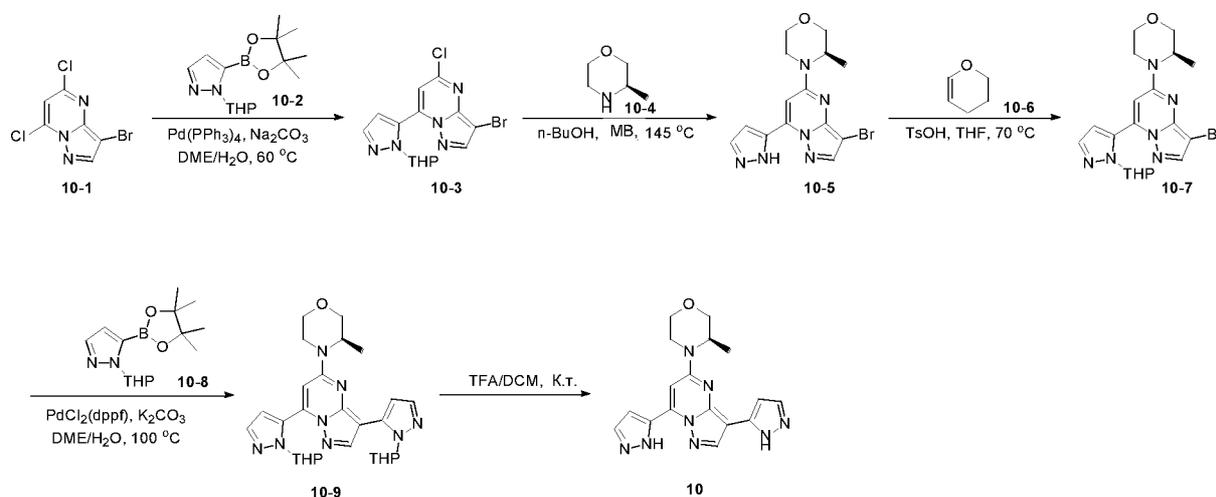
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиррол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)морфолин



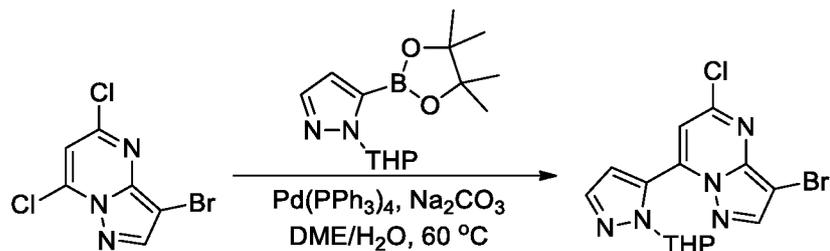
Смесь (3R)-4-[7-(1-метансульфонилциклопропил)-3-{1-[трис(пропан-2-ил)-силлил]-1H-пиррол-3-ил} пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (44 мг; 0,07 ммоль) и ТВАФ (фторид тетрабутиламмония) (1,0 М в THF; 0,15 мл) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (14,7 мг; выход: 46%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 402 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6.52 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4.52 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4.14 (d, J=12,5 Гц, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,3, 2.6 Гц, 1H), 3.51 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.87 (q, J=5,5 Гц, 2H), 1.62 (q, J=5,8 Гц, 2H), 1.25 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 10

Синтез (R)-4-(3,7-ди(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина



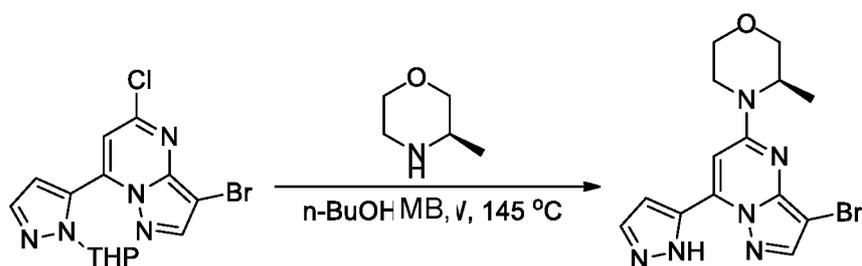
Стадия 1. 3-Бром-5,7-дихлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Смесь 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (400 мг; 1,49 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (420 мг; 1,51 ммоль), Pd(PPh₃)₄

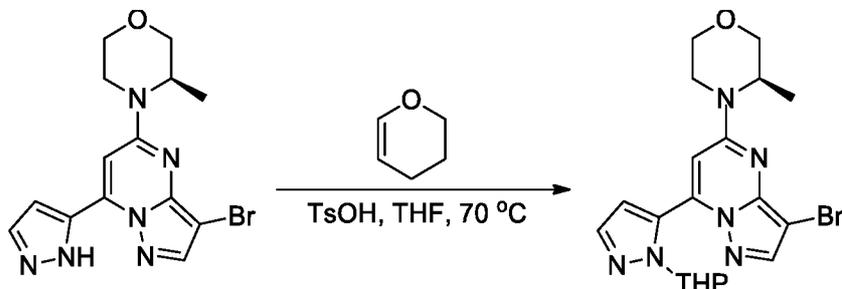
(87 мг; 0,075 ммоль) и Na_2CO_3 (320 мг; 3,01 ммоль) в соразстворителях DME (20 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (376 мг; выход: 65%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 382/384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-4-(3-Бром-7-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь 5-{3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразола (100 мг; 0,26 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (238 мг; 2,35 ммоль) в *n*-BuOH (3 мл) перемешивали при 145°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (66 мг; выход: 69%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 363/365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

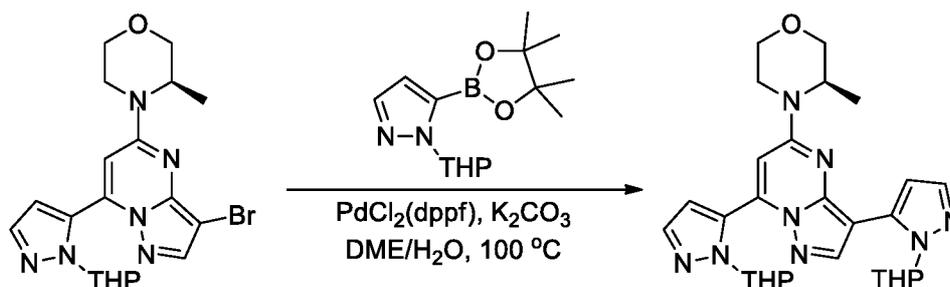
Стадия 3. (3R)-4-(3-Бром-7-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (60 мг; 0,16 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пирана (64 мг; 0,76 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (6 мг; 0,03 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено.

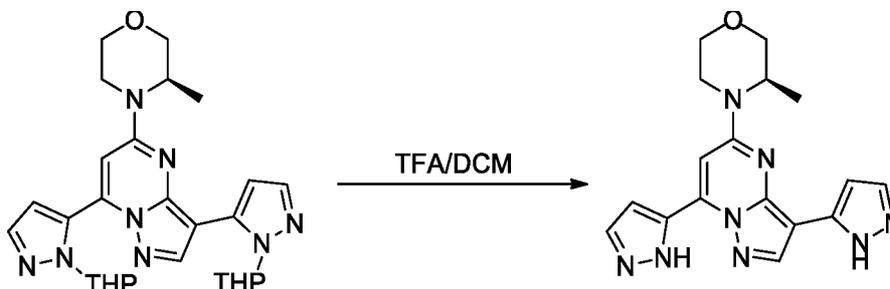
Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (72 мг; выход: 97%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. (3R)-4-(3,7-бис(1-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-{3-бром-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил}-3-метилморфолина (72 мг; 0,16 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (89,7 мг; 0,32 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,7 мг; 0,016 ммоль) и K_2CO_3 (55,5 мг; 0,40 ммоль) в соразтворителях DME (3 мл) и H_2O (0,6 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (47 мг; выход: 67%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. (R)-4-(3,7-Ди(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин

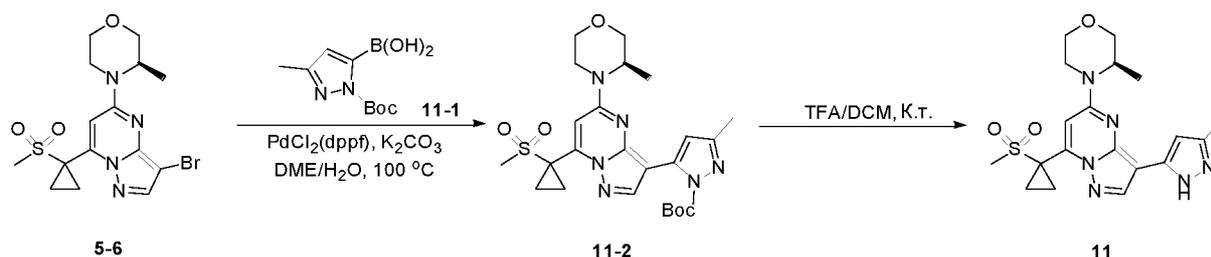


Смесь (3R)-4-{3,7-бис[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил}-3-метилморфолина (38 мг; 0,07 ммоль) и TFA (1,0 мл) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с

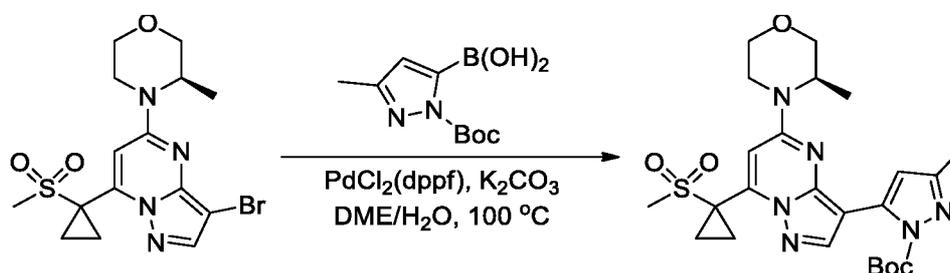
получением требуемого продукта (10 мг; выход: 38%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 351 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4.24 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4.02 (dd, $J=11,4, 3,0$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.70 (dd, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.29 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 11

Синтез (R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

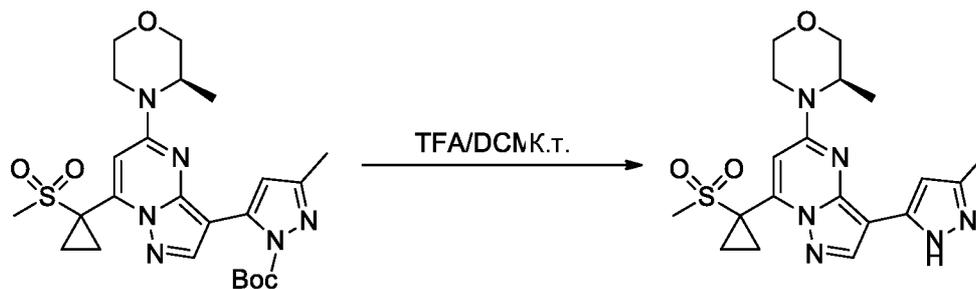


Стадия 1. (R)-*трет*-Бутил-3-метил-5-(5-(3-метилморфолино)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метансульфонилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (81 мг; 0,19 ммоль), {1-[(*трет*-бутокси)-карбонил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}бороновой кислоты (88 мг; 0,38 ммоль), PdCl₂(dppf) (14 мг; 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (67 мг; 0,48 ммоль) в соразтворителях DME (3 мл) и H₂O (0,6 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (41 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 517 $[M+H]^+$.

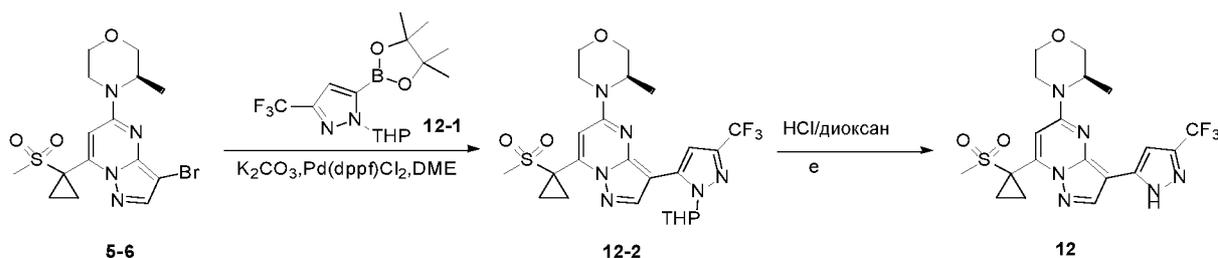
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



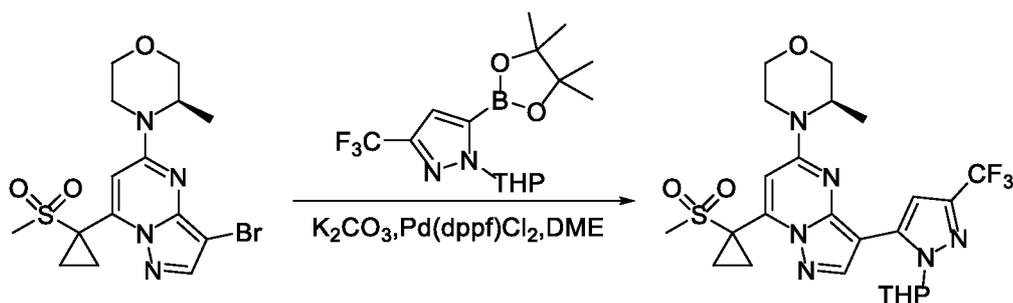
Смесь (R)-*трет*-бутил-5-[7-(1-метансульфонилциклопропил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (37 мг; 0,07 ммоль) и TFA (0,6 мл) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 33%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 417 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.32 (d, J=53,9 Гц, 1H), 8.27 (d, J=36,6 Гц, 1H), 6.96 (d, J=16,8 Гц, 1H), 6.47 (d, J=40,5 Гц, 1H), 4.56 (dd, J=14,7, 13.4 Гц, 1H), 4.32-4.12 (m, 1H), 4.00 (dd, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 3.79 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.65 (dd, J=11,5, 2,3 Гц, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.23 (d, J=27,4 Гц, 3H), 1.87 (q, J=5,5 Гц, 2H), 1.63 (q, J=5,7 Гц, 2H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 12

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолина

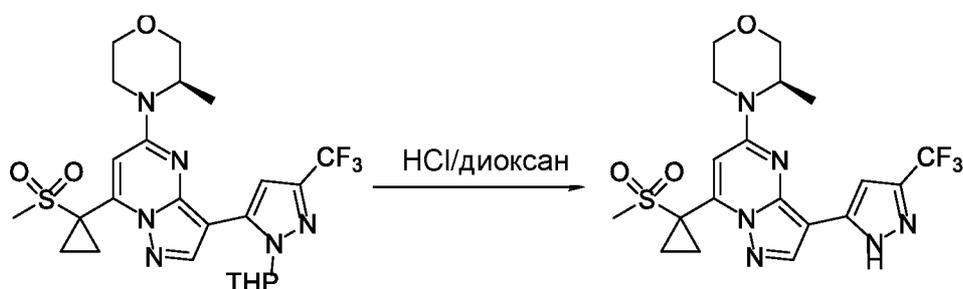


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)морфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,24 ммоль) в DME (5 мл) добавляли [1-(оксан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]бороновую кислоту (127,3 мг; 0,48 ммоль), K₂CO₃ (0,36 мл; 0,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (17,63 мг; 0,024 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (45 мг; выход: 33%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 555 [M+H]⁺.

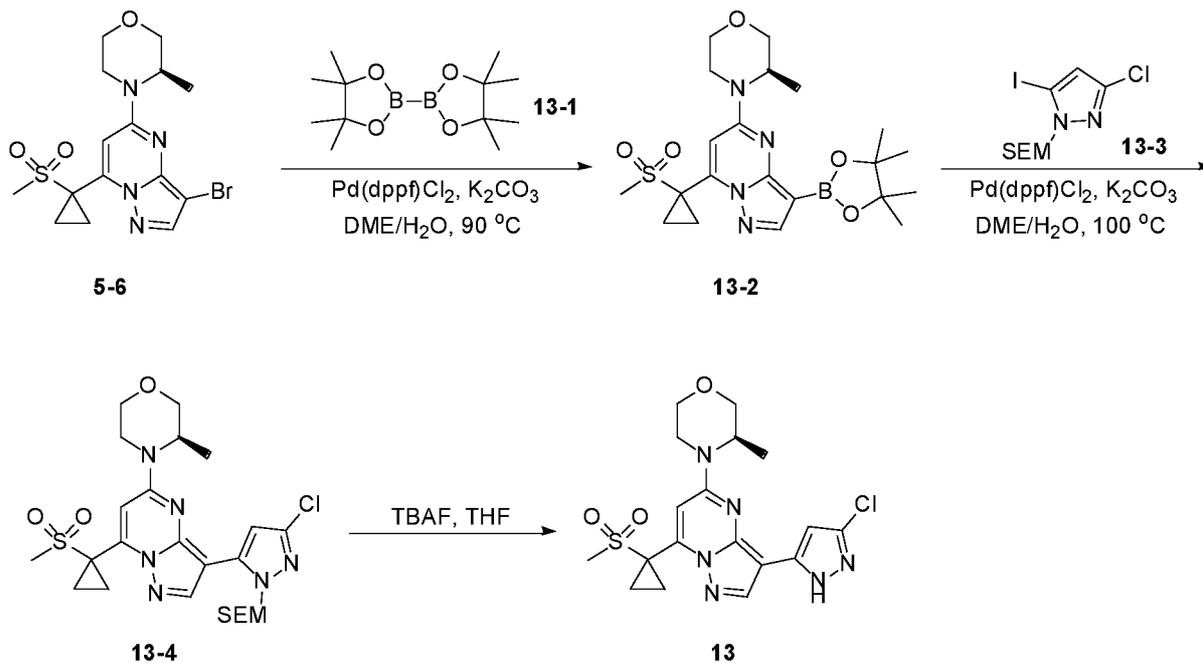
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



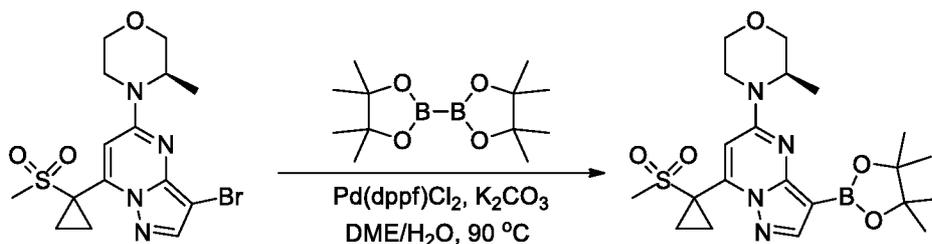
В раствор (3R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина (45 мг; 0,08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 M в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 471 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.29 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 3.80 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.51 (td, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.89 (dd, J=7,6, 5,4 Гц, 2H), 1.65 (q, J=5,7 Гц, 2H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 13

Синтез (R)-4-(3-(3-хлор-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина

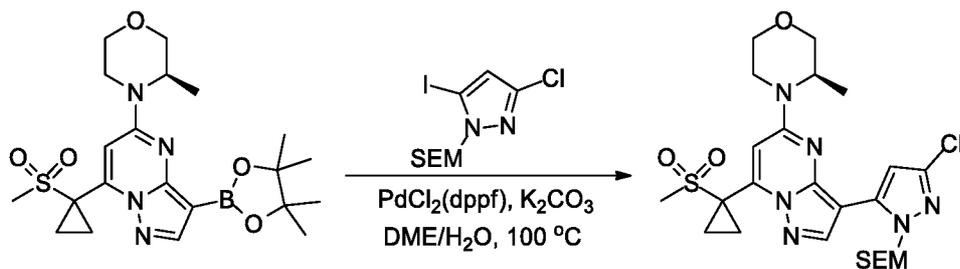


Стадия 1. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



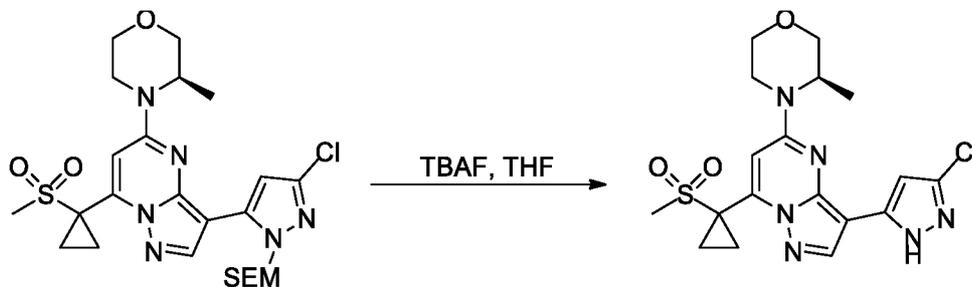
Смесь (3S)-4-[3-бром-7-(1-метансульфонилциклопропил)-пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,25 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (250 мг; 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (17,5 мг; 0,025 ммоль) и K₂CO₃ (165 мг; 1,2 ммоль) в соразвителях DME (5 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 6 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 45%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 437 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-4-(3-(3-Хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь (R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина (97 мг; 0,21 ммоль), 3-хлор-5-йод-1-{[2-(триметилсилил)-этоксид]метил}-1H-пиразола (150 мг; 0,42 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15 мг; 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,26 мл; 0,52 ммоль) в DME (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (63 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 567 [M+H]⁺.

Стадия 3. (R)-4-(3-(3-Хлор-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин

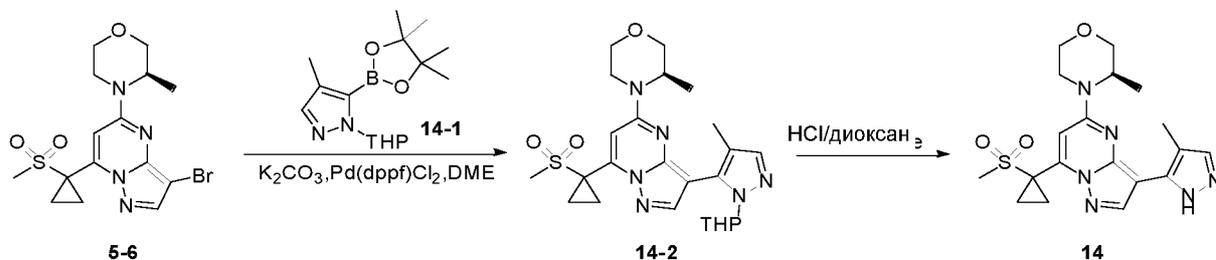


Смесь (3S)-4-[3-(3-хлор-1-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метансульфонилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (34 мг; 0,06 ммоль) в TBAF (1,0 М в THF; 3 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:2; об./об.) с получением неочищенного вещества (45 мг), которое дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 437 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.33 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4.07 (dd, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 3.85 (d,

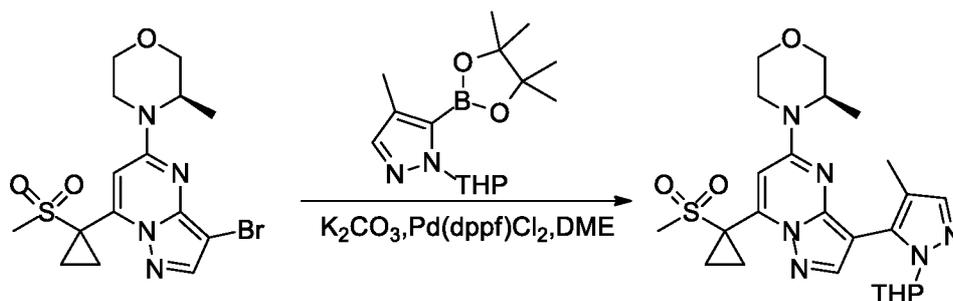
$J=11,5$ Гц, 1H), 3.71 (dd, $J=11,5, 2,9$ Гц, 1H), 3.55 (dt, $J=11,8, 6,1$ Гц, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.94 (dd, $J=7,7, 5,4$ Гц, 2H), 1.70 (q, $J=5,7$ Гц, 2H), 1.32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 14

Синтез (R)-3-метил-4-(3-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

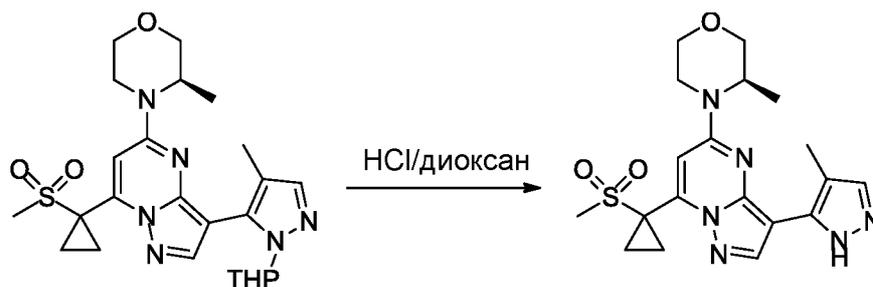


Стадия 1. Этил-(3R)-3-метил-4-(3-(4-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,24 ммоль) в DME (10 мл) добавляли 4-метил-1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (140,7 мг; 0,48 ммоль), K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,36 мл; 0,72 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (17,6 мг; 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 501 $[M+H]^+$.

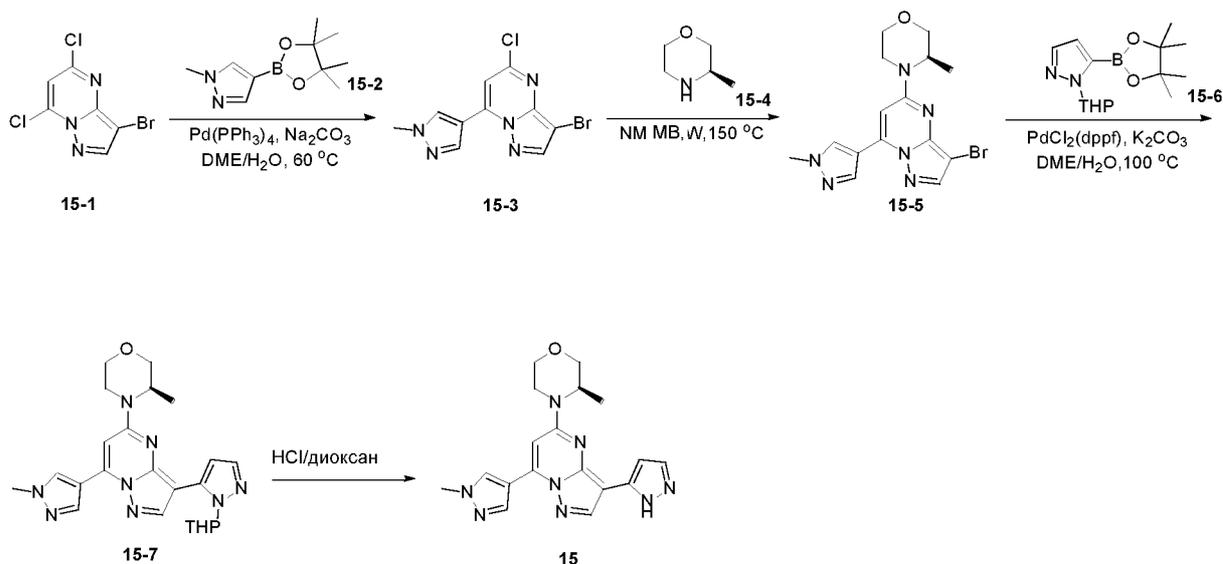
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(3-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



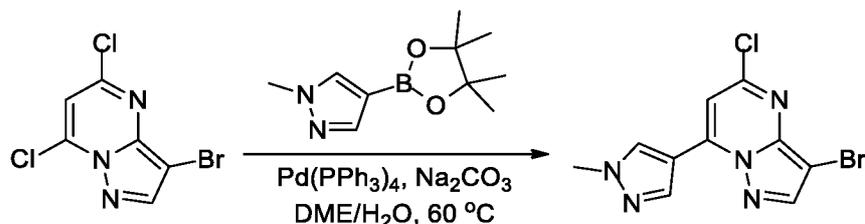
В смесь этил-(3R)-3-метил-4-(3-(4-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолина (50 мг; 0,1 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 417 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.75 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.62 (dd, J=11,6, 2,9 Гц, 1H), 3.46 (dt, J=11,8, 5,9 Гц, 1H), 3.22 (dd, J=13,1, 3,4 Гц, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89 (dd, J=7,7, 5,4 Гц, 2H), 1.65 (q, J=5,7 Гц, 2H), 1.22 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 15

Синтез (3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразоло-4-ил)-3-(1H-пиразоло-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолина

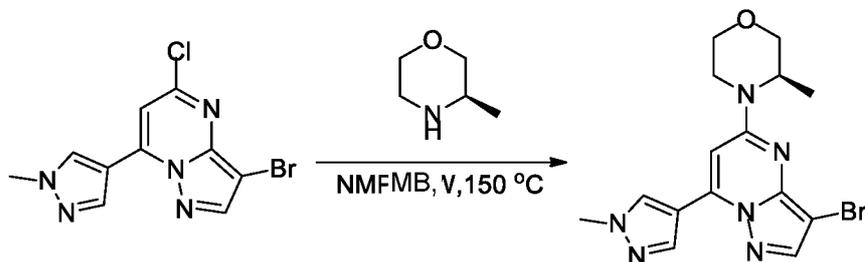


Стадия 1. 4-{3-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1-метил-1H-пиразол



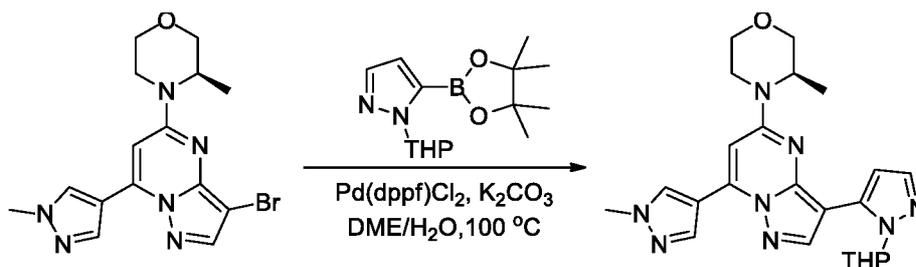
Смесь 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (400 мг; 1,50 ммоль), 1-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (311,8 мг; 1,50 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (173,2 мг; 0,15 ммоль) и Na₂CO₃ (2 М в H₂O; 1,5 мл; 2,99 ммоль) в DME (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (400 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 312/314 [M+H]⁺.

Стадия 2. (3R)-4-[3-Бром-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолин



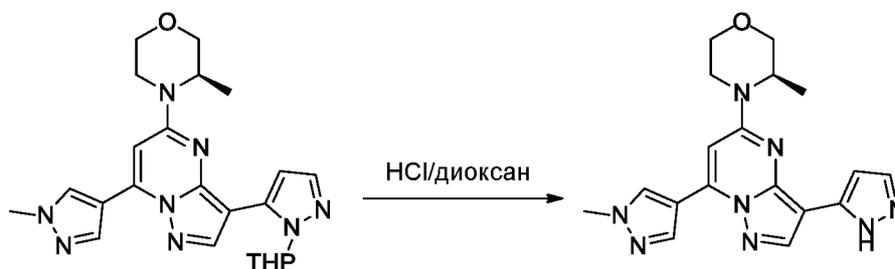
Смесь 4-{3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1-метил-1Н-пиразола (200 мг; 0,64 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (194,2 мг; 1,92 ммоль) в NMP (N-метил-2-пирролидон) (3 мл) перемешивали при 150°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 82%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 377/379 [M+H]⁺.

Стадия 3. (3R)-3-Метил-4-[7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (200 мг; 0,53 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (221,2 мг; 0,80 ммоль), K_2CO_3 (183,2 мг; 1,33 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (38,8 мг; 0,05 ммоль) в соразтворителях DME (5 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (120 мг; выход: 50%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 449 $[M+H]^+$.

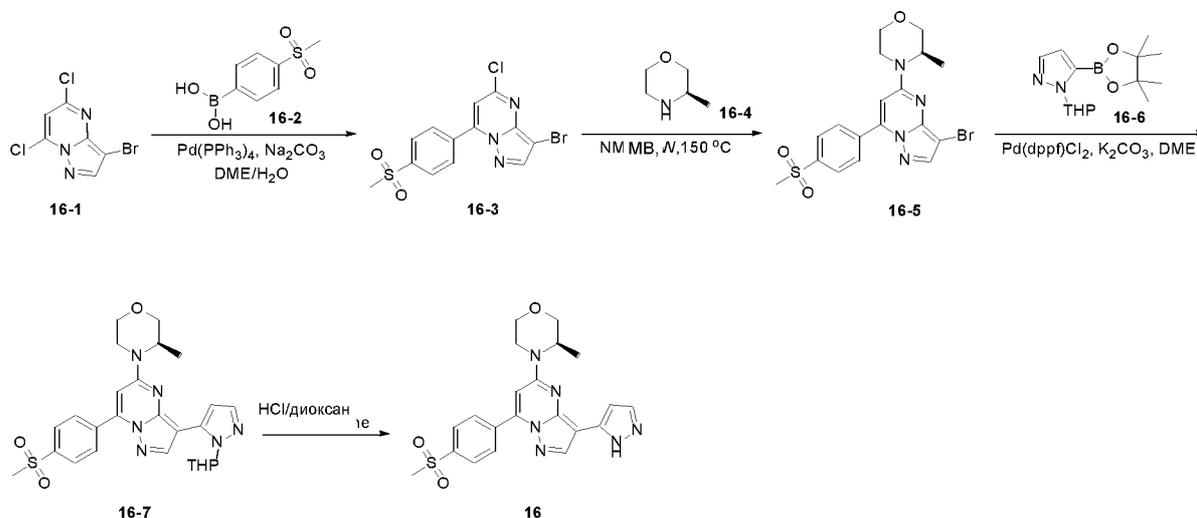
Стадия 4. (3R)-3-Метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин



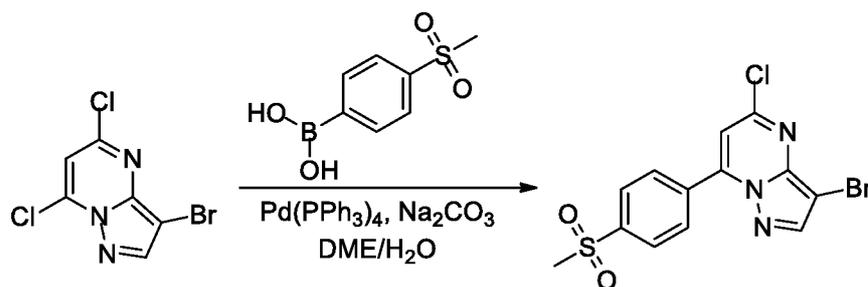
В раствор (3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолина (100 мг; 0,22 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 49%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 365 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.66 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4.28 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4.02 (dd, $J=11,4, 3,3$ Гц, 1H), 3.81 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.69 (dd, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 3.53 (td, $J=12,0, 2,9$ Гц, 1H), 3.25 (dd, $J=12,9, 3,5$ Гц, 1H), 1.27 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 16

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

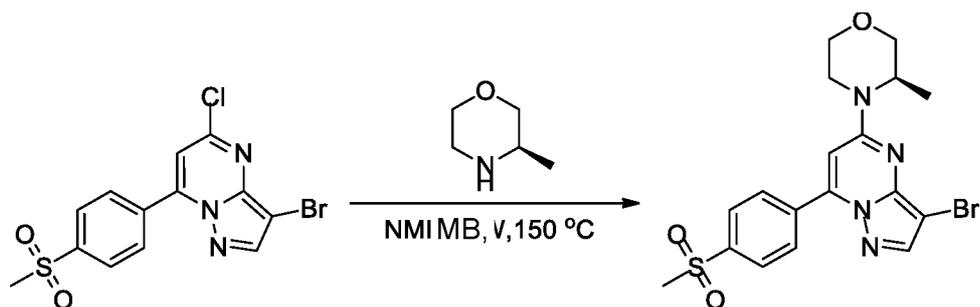


Стадия 1. 3-Бром-5-хлор-7-(4-метансульфонилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



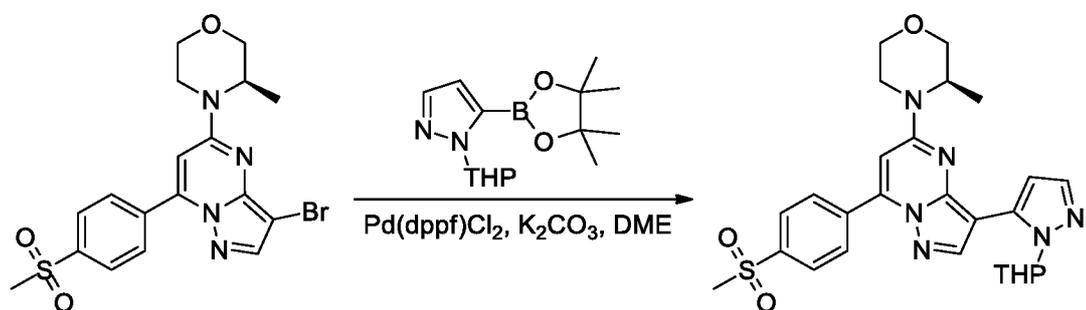
Суспензию 3-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (400 мг; 1,50 ммоль), (4-метансульфонилфенил)бороновой кислоты (300 мг; 1,50 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (173,2 мг; 0,15 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М в H_2O ; 1,50 мл; 2,99 ммоль) в DME (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EA}$, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (350 мг; выход: 60%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 386/388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (3R)-4-[3-Бром-7-(4-метансульфонилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолин



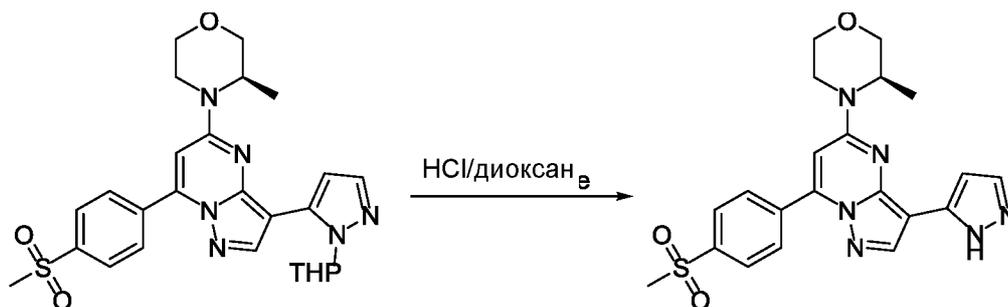
Смесь 3-бром-5-хлор-7-(4-метансульфонилфенил)пиразоло[1,5а]пиримидина (200 мг; 0,52 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (157 мг; 1,55 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивали при 150°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (180 мг; выход: 77%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 451/453 [M+H]⁺.

Стадия 3. (3R)-3-Метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-7-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (60 мг; 0,15 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (86,3 мг; 0,31 ммоль) в DME (5 мл) добавляли K₂CO₃ (54 мг; 0,39 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (18 мг; 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (25 мг; выход: 35%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 523 [M+H]⁺.

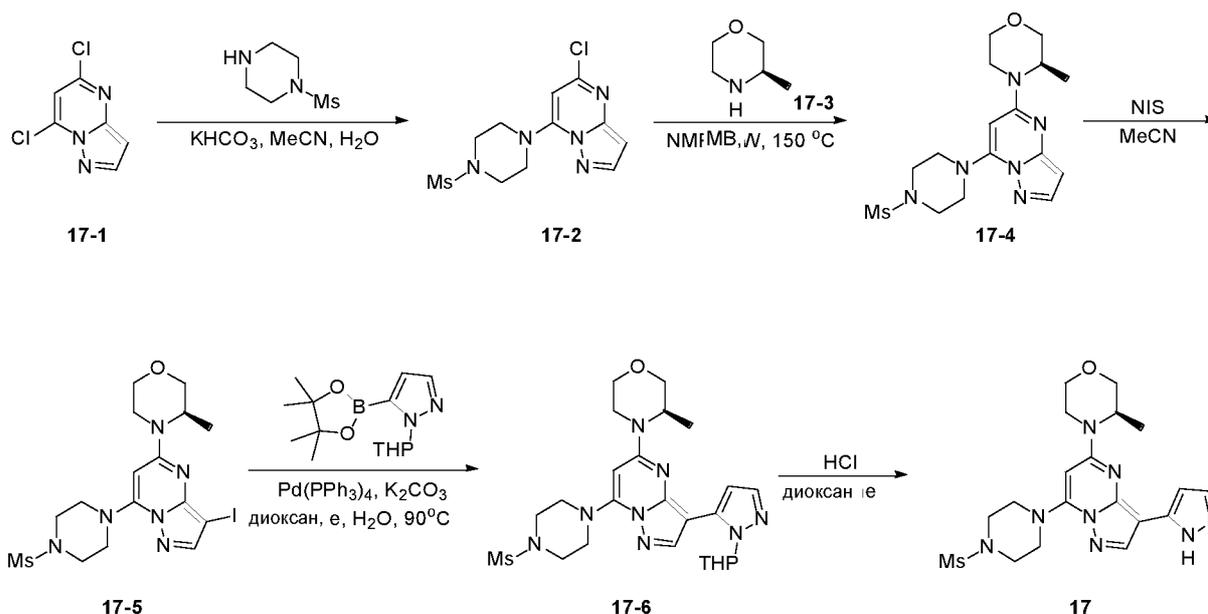
Стадия 4. (R)-3-Метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



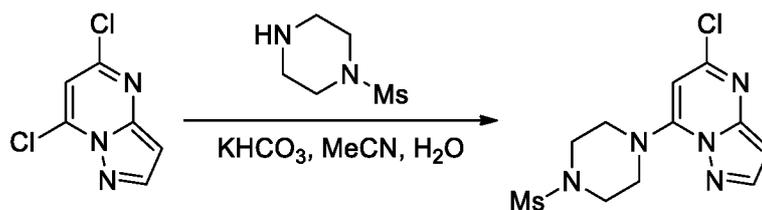
В смесь (3R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)фенил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина (40 мг; 0,08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 59%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 439 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 4H), 7.63 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.46 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.89 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.81 (dd, J=11,6, 2,9 Гц, 1H), 3.66 (td, J=12,0, 3,1 Гц, 1H), 3.47 (td, J=12,8, 3,8 Гц, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.44 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 17

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

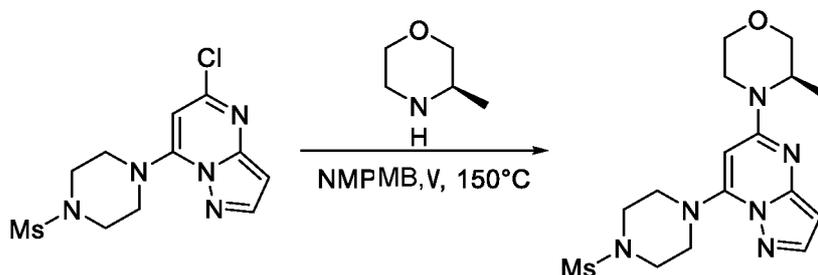


Стадия 1. 5-Хлор-7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин



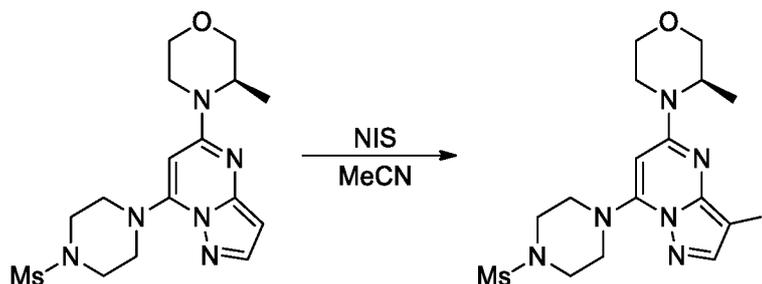
В раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (940 мг; 5,0 ммоль) и 1-метансульфонилпиперазина (821 мг; 5,0 ммоль) в CH_3CN (12 мл) и H_2O (12 мл) добавляли K_2CO_3 (1,0 г; 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,45 г; выход: 92%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 4H), 2.86 (s, 3H).

Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиразоло-[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



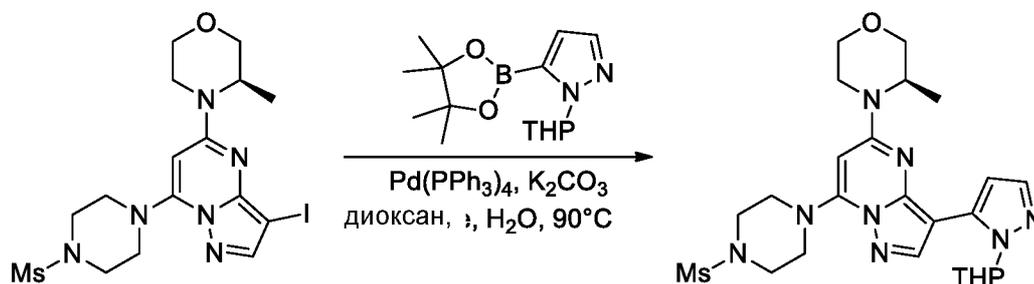
В раствор 1-{5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метансульфонилпиперазина (205 мг; 0,65 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (197 мг; 1,95 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли K_2CO_3 (292 мг; 2,92 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 6:1, об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 61%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.12 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.32 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.78 (dd, $J=18,3, 7,2$ Гц, 2H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.57 (dd, $J=11,8, 3,1$ Гц, 1H), 3.51 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 3.30 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Стадия 3. (R)-4-(3-Йод-7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пироло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[7-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пироло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (140 мг; 0,37 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли NIS (N-йодсукцинимид) (91 мг; 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 6:1, об./об.) с получением требуемого продукта (160 мг; выход: 86%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.35 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4.15 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4.04 (dd, $J=11,4, 3,7$ Гц, 1H), 3.82 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.76 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 3.63 (dd, $J=8,0, 3,9$ Гц, 4H), 3.58 (dd, $J=11,7, 3,0$ Гц, 1H), 3.50 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3.32 (dd, $J=12,9, 9,0$ Гц, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

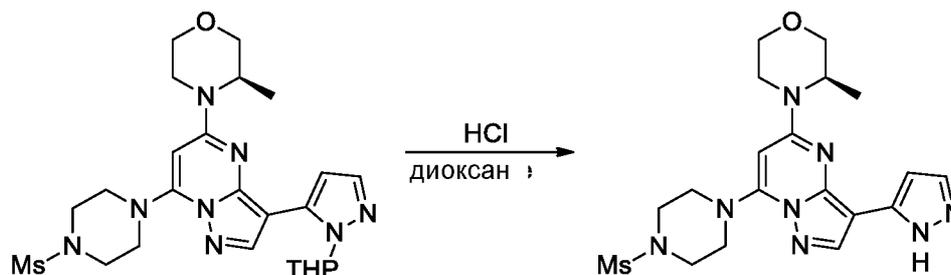
Стадия 4. (3R)-3-Метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пироло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолин



Смесь (3R)-4-[3-йод-7-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пироло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (163 мг; 0,32 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (134 мг; 0,48 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24 мг; 0,03 ммоль) и K_2CO_3 (111 мг; 0,81 ммоль) в соразтворителях диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем

промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (120 мг; выход: 70%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

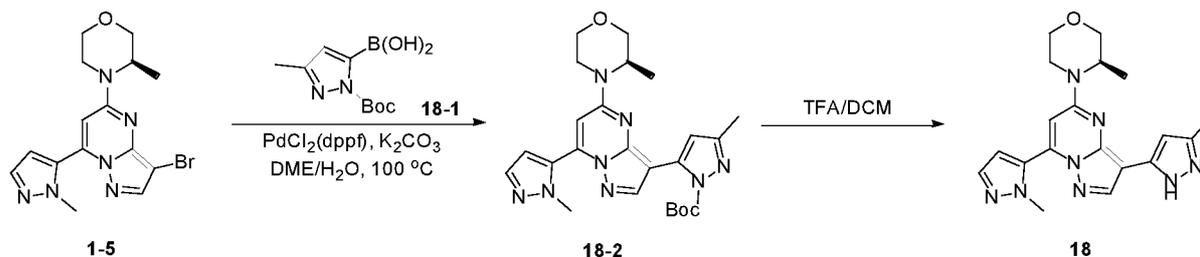
Стадия 5. (R)-3-Метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



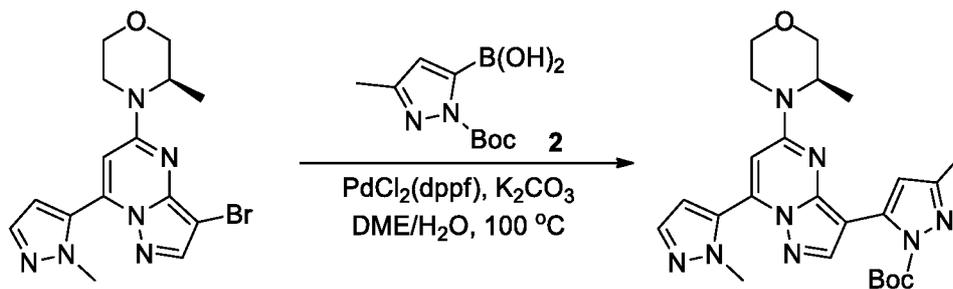
В смесь (3R)-3-метил-4-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-морфолина (120 мг; 0,23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 20-95%, ацетонитрил в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (25,2 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.81-12.47 (m, 1H), 8.43-8.05 (m, 1H), 7.81-7.36 (m, 1H), 6.89-6.56 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.99 (dd, $J=11,3$, 3,4 Гц, 1H), 3.79-3.62 (m, 6H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 4H), 3.21 (td, $J=12,8$, 3,6 Гц, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 18

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолина

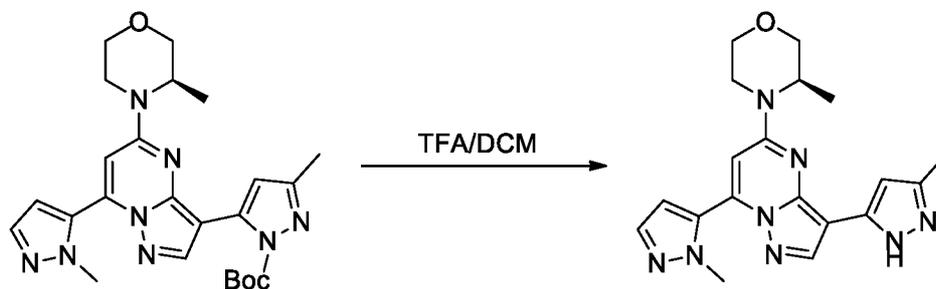


Стадия 1. трет-Бутил-(R)-3-метил-5-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



Смесь (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (102 мг; 0,27 ммоль), {1-[(*трет*-бутокс)-карбонил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}бороновой кислоты (79 мг; 0,35 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (20 мг; 0,027 ммоль) и K₂CO₃ (93 мг; 0,68 ммоль) в соразтворителях диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (102 мг; выход: 78%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 479 [M+H]⁺.

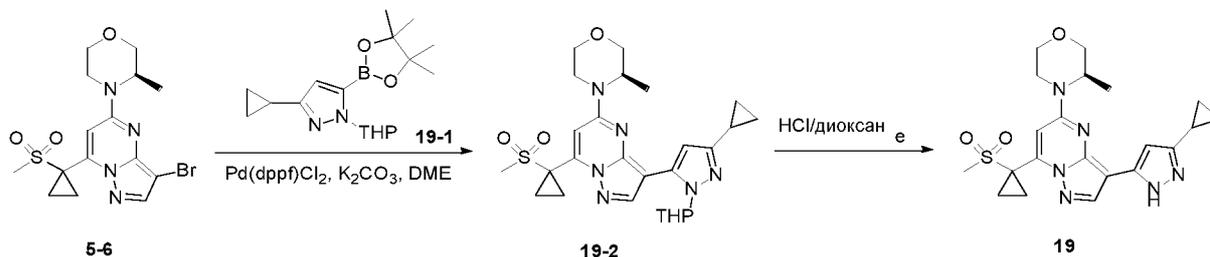
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)морфолин



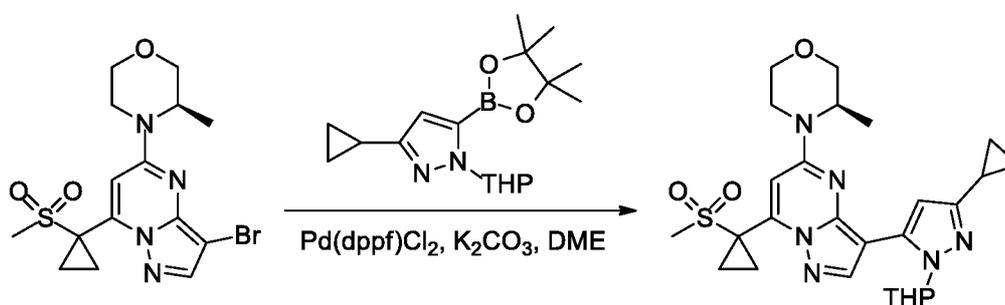
В смесь *трет*-бутил-3-метил-5-[7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1H-пиразол-1-карбоксилата (102 мг; 0,21 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли раствор HCl (4 M в диоксане; 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 20-95%, ацетонитрил в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (18,2 мг; выход: 23%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 379 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.25 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.00 (dd, J=11,3, 3,3 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 19

Синтез (R)-4-(3-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина

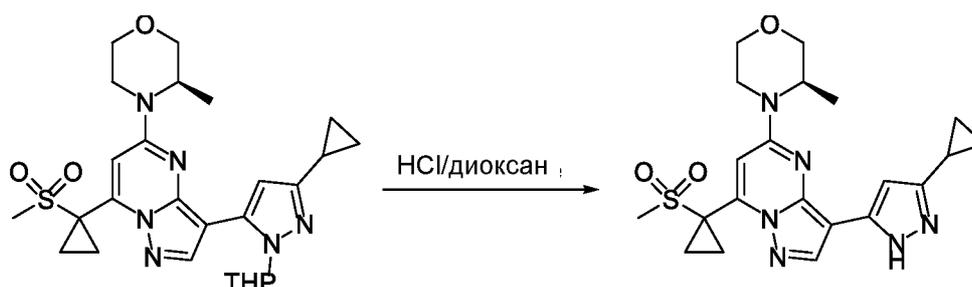


Стадия 1. (3R)-4-(3-(3-Циклопропил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[3-бром-7-(1-метансульфонилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,24 ммоль) и [3-циклопропил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (142,1 мг; 0,60 ммоль) в DME (5 мл) добавляли K₂CO₃ (2 М в H₂O; 0,36 мл; 0,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (17,62 мг; 0,024 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 47%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 527 [M+H]⁺.

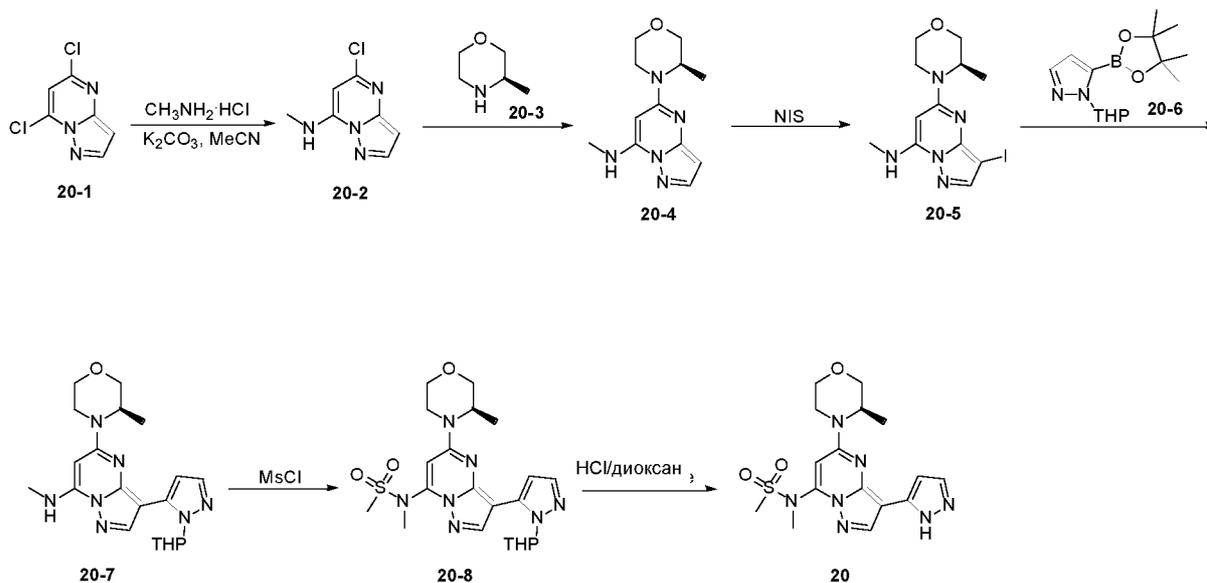
Стадия 2. (R)-4-(3-(3-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолин



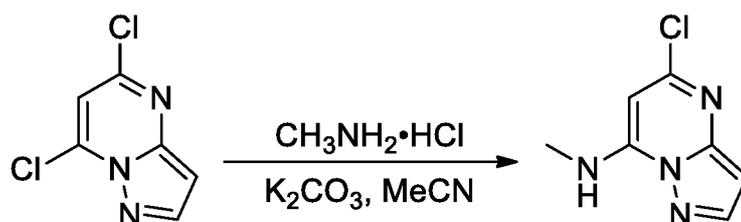
В раствор (3R)-4-(3-(3-циклопропил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-метилморфолина (60 мг; 0,11 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 20-95%, ацетонитрил в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (30 мг; выход: 59%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 443 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.39 (d, J=39,4 Гц, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.79 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.88 (dd, J=7,6, 5,4 Гц, 2H), 1.64 (q, J=5,7 Гц, 2H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0.87 (s, 2H), 0.69 (s, 2H).

Пример 20

Синтез (R)-N-метил-N-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метансульфонамида



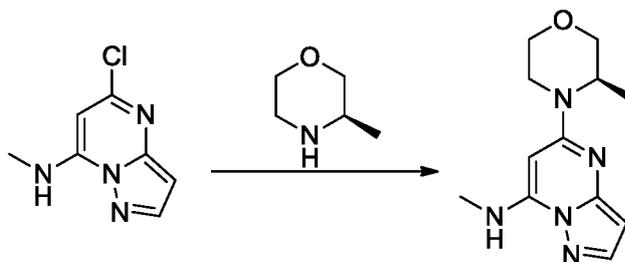
Стадия 1. 5-Хлор-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



В раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (400 мг; 2,13 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли CH₃NH₂·HCl (215,5 мг; 3,19 ммоль) и K₂CO₃ (882,1 мг; 6,38 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что

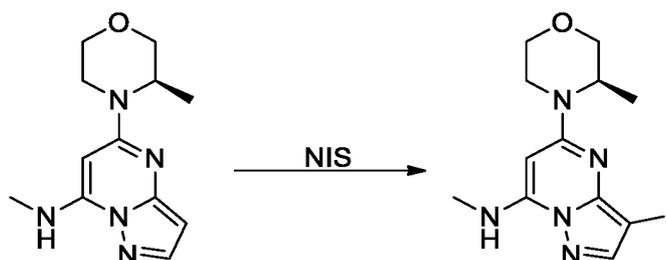
взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (380 мг; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-N-Метил-5-(3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



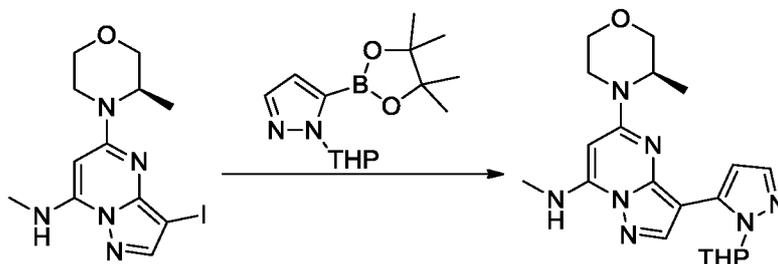
В раствор 5-хлор-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (150 мг; 0,82 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (249,3 мг; 2,46 ммоль) и K_2CO_3 (227,1 мг; 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при 200°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (125 мг; выход: 55%). ЖХМС m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. (R)-3-Иод-N-метил-5-(3-метилморфолино)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



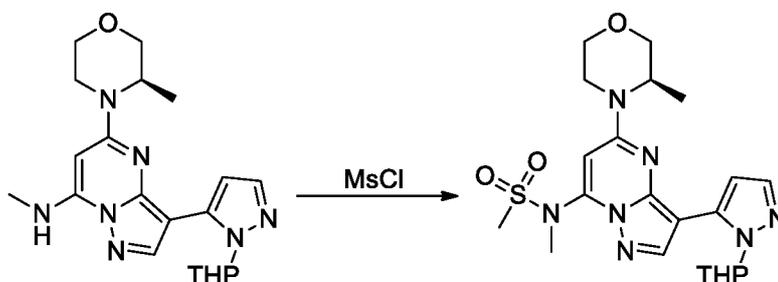
В раствор N-метил-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (175 мг; 0,71 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дионамин (122,4 мг; 0,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 75%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. N-Метил-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин



В раствор (R)-3-йод-N-метил-5-(3-метилморфолино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амина (180 мг; 0,48 ммоль) в соразтворителях диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (335,4 мг; 1,21 ммоль), K₂CO₃ (133,3 мг; 0,97 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (70,6 мг; 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (70 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 398 [M+H]⁺.

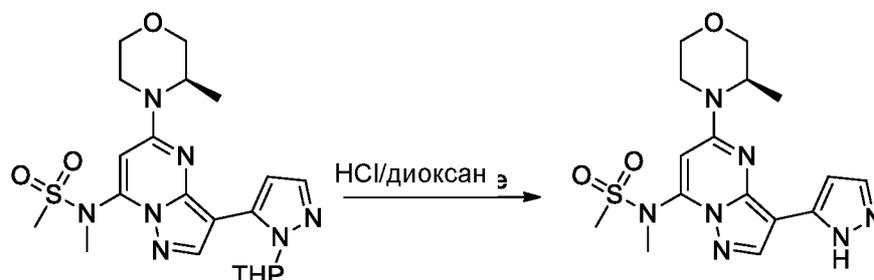
Стадия 5. N-Метил-N-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)метансульфонамид



В раствор N-метил-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амина (53 мг; 0,13 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C по каплям добавляли LDA (2 М в THF; 0,2 мл; 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор метансульфонилхлорида (0,03 мл; 0,33 ммоль) в THF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EA (30 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-

хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (38 мг; выход: 59%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z):476 [M+H]⁺.

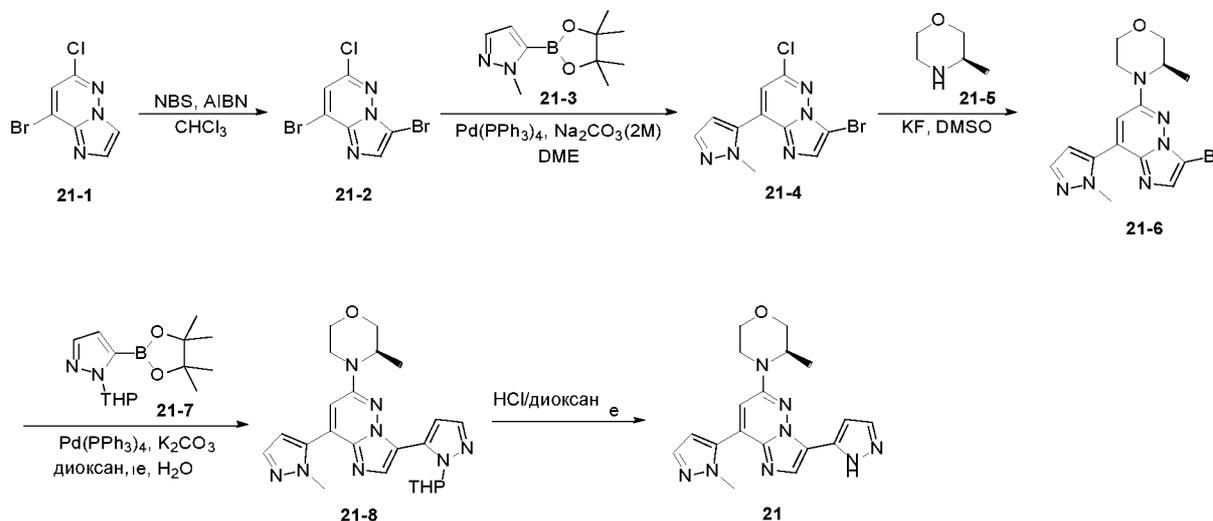
Стадия 6. (R)-N-Метил-N-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)метансульфонамид



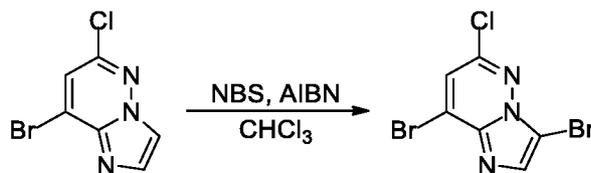
Смесь N-метил-N-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)метансульфонамида (50 мг; 0,11 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10,6 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.75 (d, J=81,4 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.21 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.51 (td, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3.44 (d, J=4,2 Гц, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.21 (m, 1H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 21

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

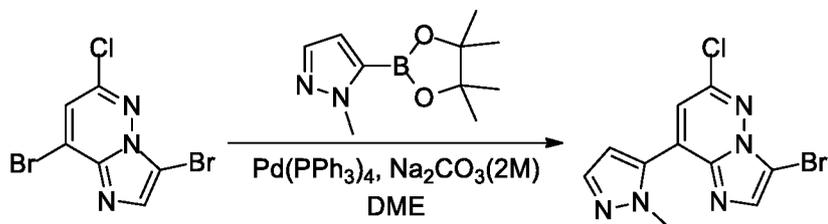


Стадия 1. 3,8-Дибром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин



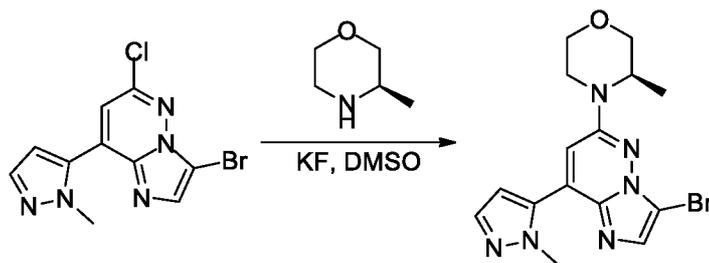
В раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (1,1 г; 4,73 ммоль) и AIBN (80 мг; 0,47 ммоль) в CHCl_3 (50 мл) порциями добавляли NBS (N-бромсукцинимид) (1,68 г; 9,46 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (580 мг; выход: 39%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 310/312/314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 3-Бром-6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



В раствор 3,8-дибром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (350 мг; 1,12 ммоль), 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (468 мг; 2,25 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М в H_2O ; 1,7 мл; 3,38 ммоль) в DME (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130 мг; 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (250 мг; выход: 71%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 312/314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

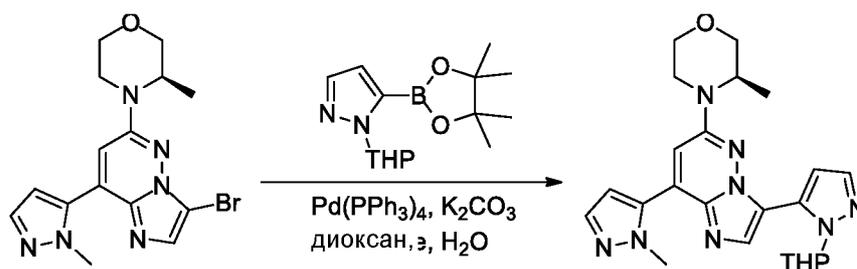
Стадия 3. (R)-4-(3-Бром-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-метилморфолин



В раствор 3-бром-6-хлор-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (170 мг; 0,54 ммоль) и KF (158 мг; 2,72 ммоль) в DMSO (17 мл) добавляли (3R)-3-

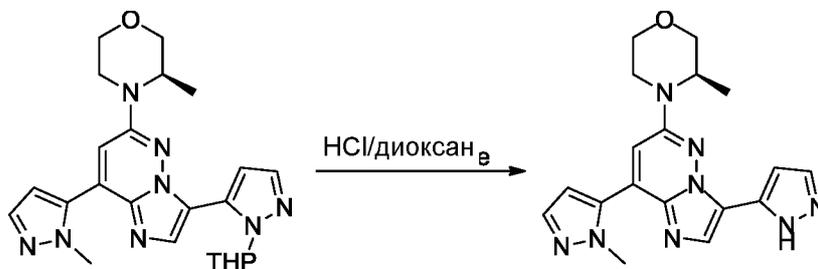
метилморфолин (550 мг; 5,44 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой (20 мл×3) и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (65 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 377/379 [M+H]⁺.

Стадия 4. (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)морфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-метилморфолина (65 мг; 0,17 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (96 мг; 0,35 ммоль), K₂CO₃ (71 мг; 0,52 ммоль) в соразтворителях диоксане (3 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (20 мг; 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (55 мг; выход: 71%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 449 [M+H]⁺.

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

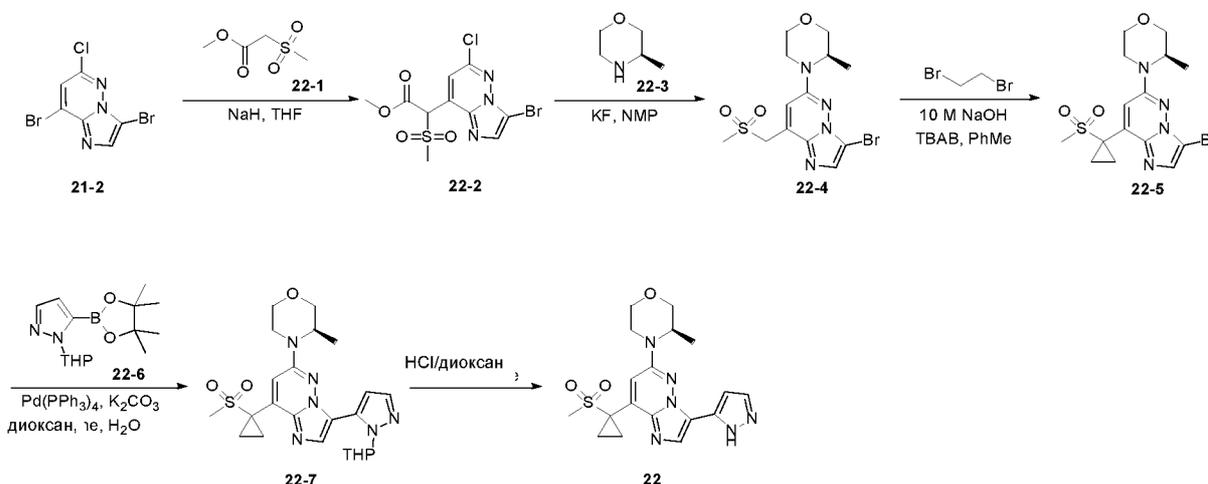


Смесь (3R)-3-метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолина (55 мг; 0,12 ммоль) в растворе HCl (4 M в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1

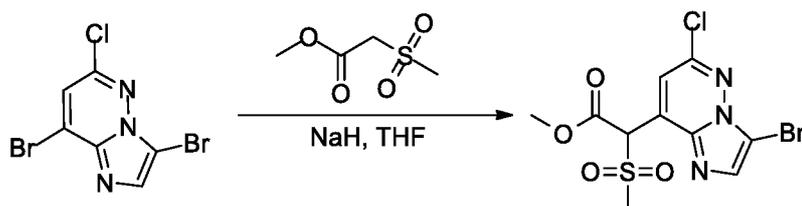
часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6 мг; выход: 13%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 365 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.31 (d, $J=114,0$ Гц, 1H), 8.15-7.64 (m, 3H), 7.32 (d, $J=22,6$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J=26,1$ Гц, 1H), 6.88 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4.43 (dd, $J=10,0, 4,4$ Гц, 1H), 4.08 (dd, $J=11,4, 3,0$ Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3.82 (dt, $J=11,6, 7,0$ Гц, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.34 (dd, $J=12,3, 3,7$ Гц, 1H), 1.32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 22

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



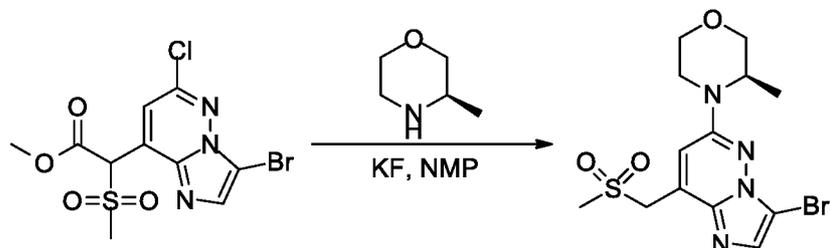
Стадия 1. Метил-2-(3-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-2-(метилсульфонил)ацетат



В раствор метил-2-метансульфонилацетата (340 мг; 2,24 ммоль) в DMF (10 мл) при $0^\circ C$ порциями добавляли NaH (60%; 149 мг; 3,73 ммоль). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 20 минут, затем добавляли раствор 3,8-дибром-6-хлоримидазо[1,2-б]-пиридазина (580 мг; 1,86 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали EA (30 мл \times 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на

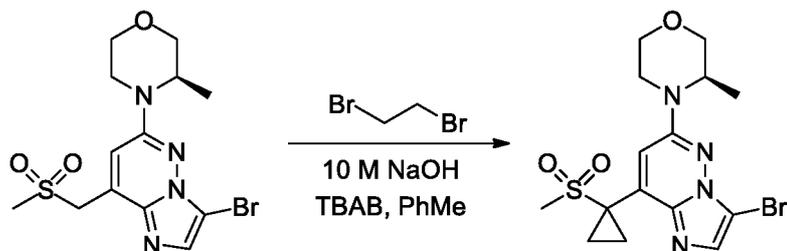
силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (680 мг; выход: 95%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 382/384 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (R)-4-(3-Бром-8-((метилсульфонил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-метилморфолин



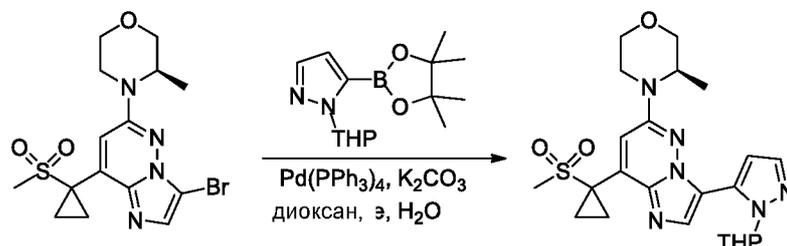
В раствор метил-2-{3-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил}-2-метансульфонилацетата (300 мг; 0,784 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (397 мг; 3,92 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли KF (91 мг; 1,57 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 389/391 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (R)-4-(3-Бром-8-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-метилморфолин



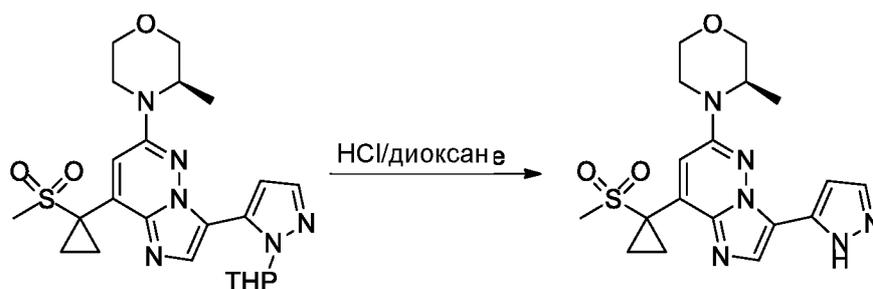
В раствор (R)-4-(3-бром-8-((метилсульфонил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-метилморфолина (110 мг; 0,28 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,06 мл; 0,71 ммоль) и TBAB (18 мг; 0,06 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли NaOH (10 М в H_2O , 0,28 мл; 2,83 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 43%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 415/417 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (3R)-3-Метил-4-(8-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-морфолин



В раствор (R)-4-(3-бром-8-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,2-б]-пиридазин-6-ил)-3-метилморфолина (50 мг; 0,12 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (67 мг; 0,24 ммоль), K_2CO_3 (50 мг; 0,36 ммоль) в сорастворителях диоксане (3 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг; 0,012 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (55 мг; выход: 94%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 487 $[M+H]^+$.

Стадия 5. (R)-3-Метил-4-(8-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)морфолин

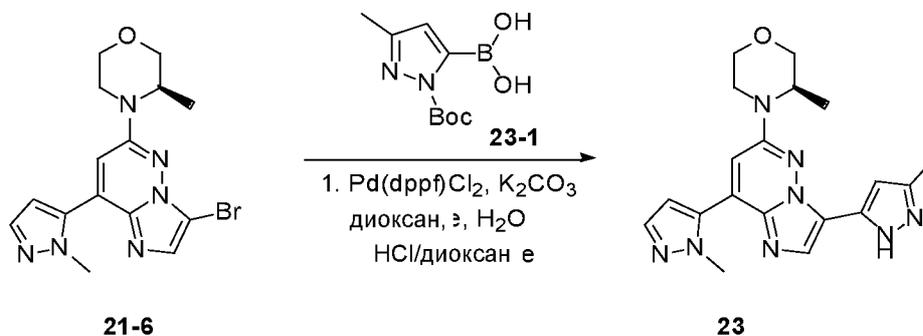


Смесь (3R)-3-метил-4-(8-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)морфолина (55 мг; 0,11 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, $MeOH$ в H_2O с 0,1% $HCOOH$) с получением требуемого продукта (4,8 мг; выход: 11%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 403 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO$) δ 13.09 (s, 1H), 7.99 (t, $J=71,7$ Гц, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.01 (dd,

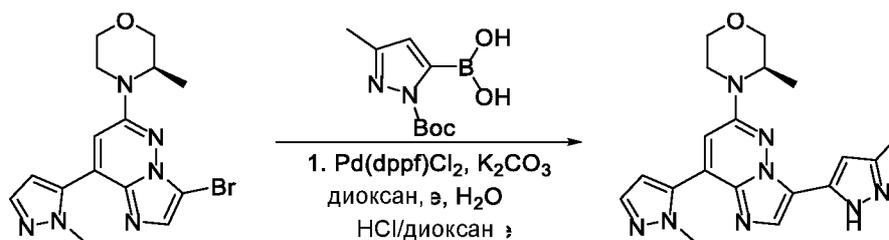
$J=11,4, 3,0$ Гц, 1H), 3.77 (ddd, $J=19,6, 13,7, 7,6$ Гц, 3H), 3.58 (td, $J=11,7, 2,7$ Гц, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.81 (q, $J=5,0$ Гц, 2H), 1.57 (q, $J=5,4$ Гц, 2H), 1.23 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 23

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



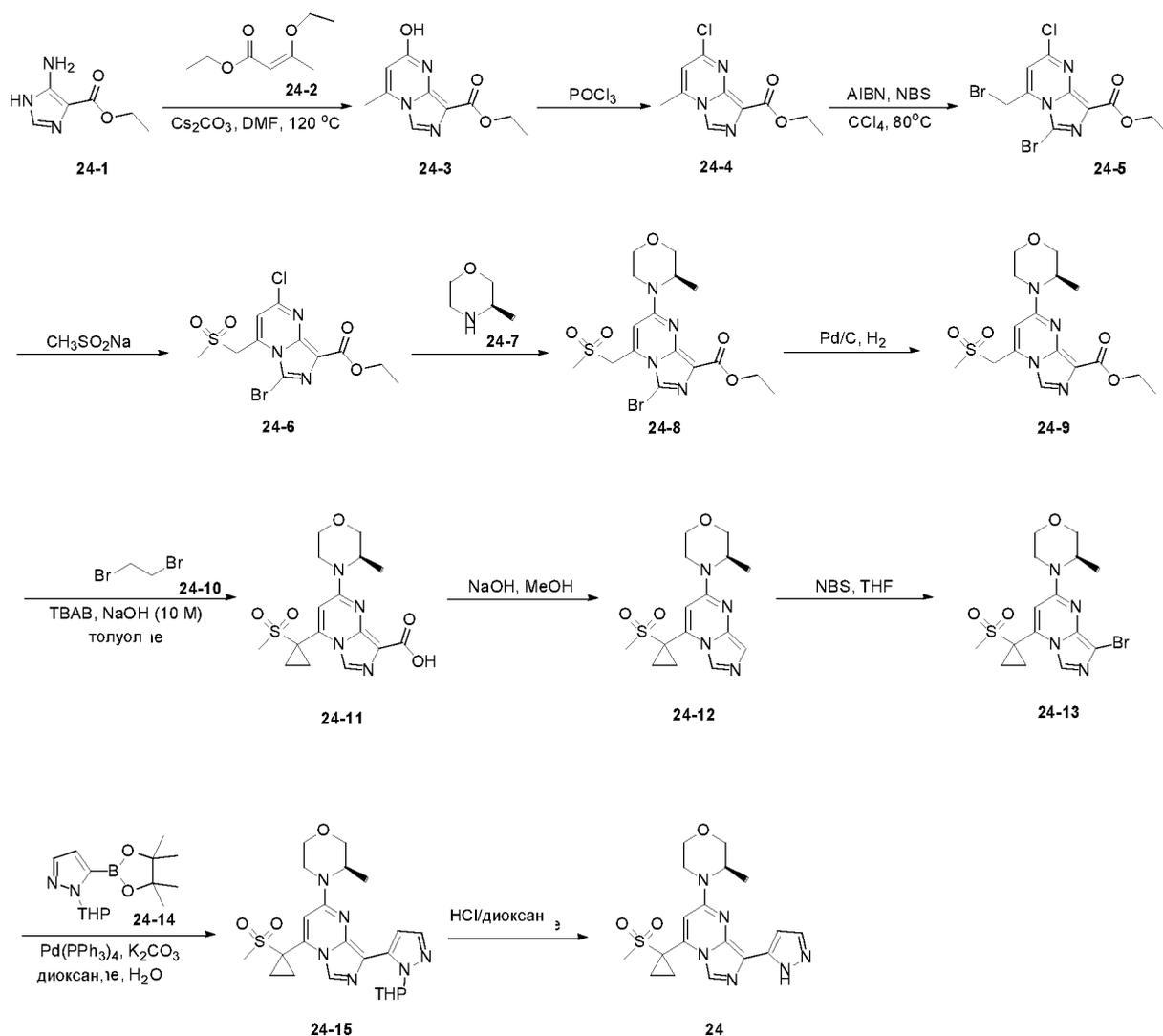
Стадия 1. (R)-3-Метил-4-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)морфолин



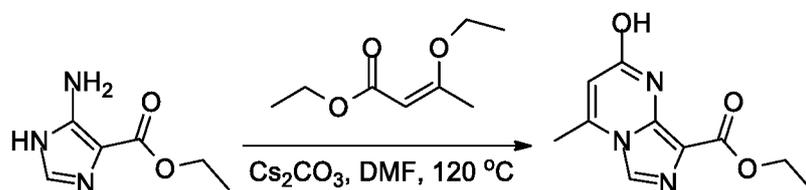
В смесь (R)-4-(3-бром-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-метилморфолина (50 мг; 0,13 ммоль), {1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}бороновой кислоты (60 мг; 0,27 ммоль), K_2CO_3 (55 мг; 0,40 ммоль) в сорастворителях диоксане (2,5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (5 мг; 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (2 мл), затем добавляли раствор HCl (4 M в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6 мг; выход: 12%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 379 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4.36 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 4.02 (dd, $J=11,3, 3,3$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 24

Синтез (R)-3-Метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолина



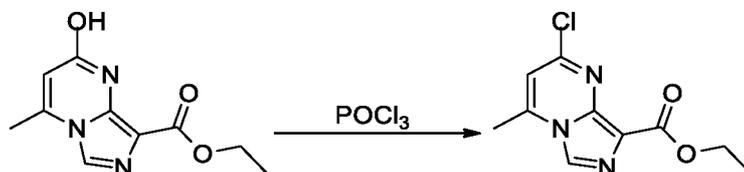
Стадия 1. Этил-2-гидрокси-4-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



В суспензию этил-5-амино-1H-имидазол-4-карбоксилата (2,5 г; 16,11 ммоль) и Cs_2CO_3 (10,5 г; 32,22 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли этил-(2Z)-3-этоксидбут-2-еноат (3,06 г; 19,34 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем фильтровали. Затем осадок на фильтре промывали DCM и MeOH (4:1; 40 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (3,17 г), который

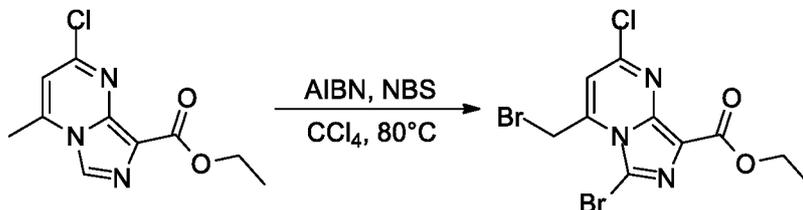
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ): m/z 222 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Этил-2-хлор-4-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



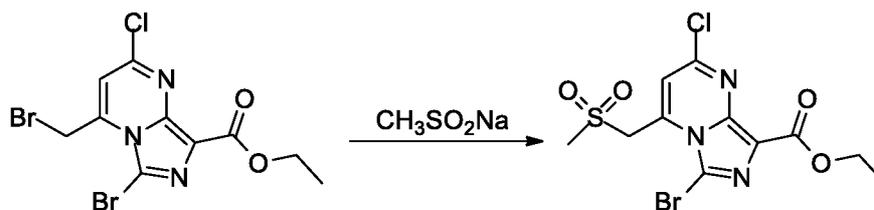
Смесь этил-2-гидрокси-4-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (3,1 г; 14,01 ммоль) в $POCl_3$ (30 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (2,52 г; выход: 65%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 240 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Этил-6-бром-4-(бромметил)-2-хлоримидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



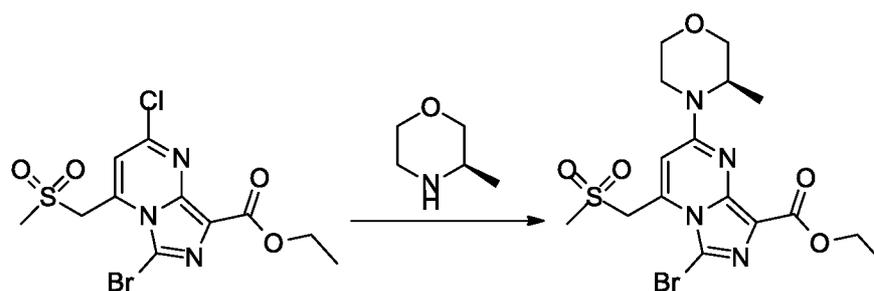
В раствор этил-2-хлор-4-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (2,5 г; 10,43 ммоль) и AIBN (азобисизобутиронитрил) (170 мг; 1,04 ммоль) в CCl_4 (50 мл) добавляли NBS (4,3 г; 24,0 ммоль). Смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 8 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (2,75 г; выход: 66%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 396/398/400 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Этил-6-бром-2-хлор-4-((метилсульфонил)метил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



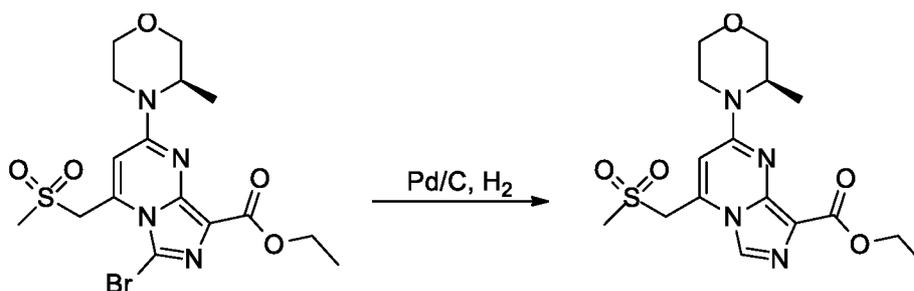
В раствор этил-6-бром-4-(бромметил)-2-хлоримидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (1 г; 2,52 ммоль) в DMF (15 мл) при -60°C добавляли метансульфинат натрия (0,26 г; 2,52 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (850 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 396/398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Этил-(R)-6-бром-2-(3-метилморфолино)-4-((метилсульфонил)-метил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



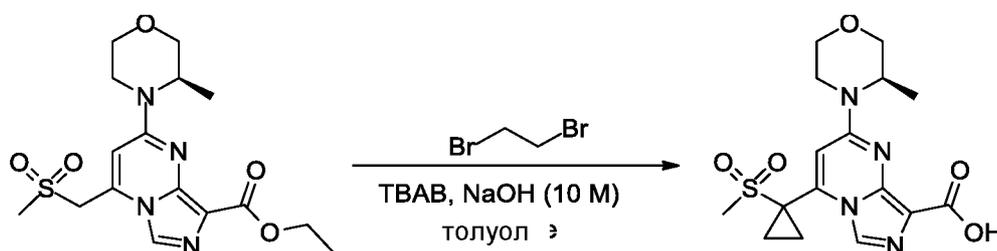
В раствор этил-6-бром-2-хлор-4-(метансульфонилметил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (850 мг; 2,14 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (650 мг; 6,43 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (827 мг; выход: 84%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 461/463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Этил-(R)-2-(3-метилморфолино)-4-((метилсульфонил)метил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



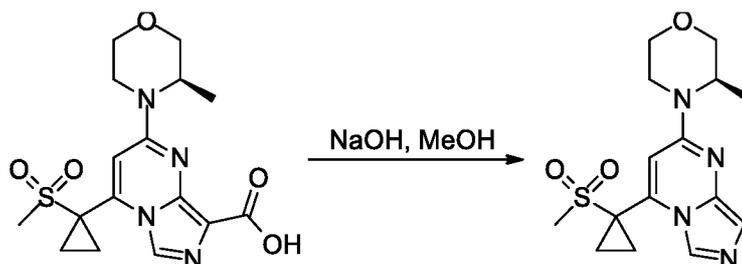
В раствор этил-(R)-6-бром-2-(3-метилморфолино)-4-((метилсульфонил)метил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (820 мг; 1,78 ммоль) в THF (8 мл) добавляли Pd/C (10%; 200 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (570 мг; выход: 84%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 383 [M+H]⁺.

Стадия 7. (R)-2-(3-Метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоновая кислота



В раствор этил-(R)-2-(3-метилморфолино)-4-((метилсульфонил)метил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (300 мг; 0,78 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,17 мл; 1,96 ммоль) и TBAB (51 мг; 0,16 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли NaOH (10 М в H₂O; 0,78 мл; 7,84 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (50 мл), затем доводили до значения pH 5 посредством добавления раствора HCl (1 М). Водный слой разделяли, затем дважды экстрагировали DCM (30 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (298 мг; выход: 99%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 381 [M+H]⁺.

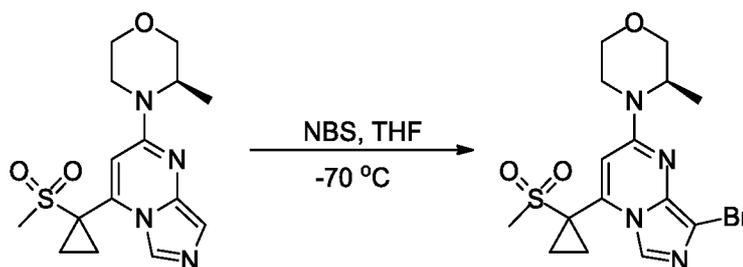
Стадия 8. (R)-3-Метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолин



В раствор (R)-2-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоновой кислоты (298 мг; 0,78 ммоль) в соразтворителях

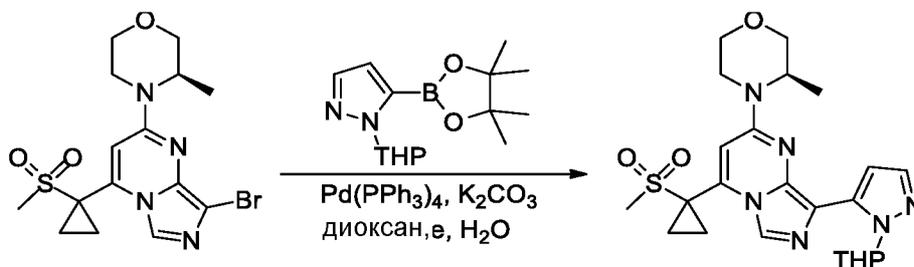
MeOH (8 мл) и H₂O (2 мл) добавляли NaOH (94 мг; 2,35 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (130 мг; выход: 49%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 337 [M+H]⁺.

Стадия 9. (R)-4-(8-Бром-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолина (130 мг; 0,386 ммоль) в THF (8 мл) при -70°C добавляли NBS (69 мг; 0,386 ммоль). Смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃, затем экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (100 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 415/417 [M+H]⁺.

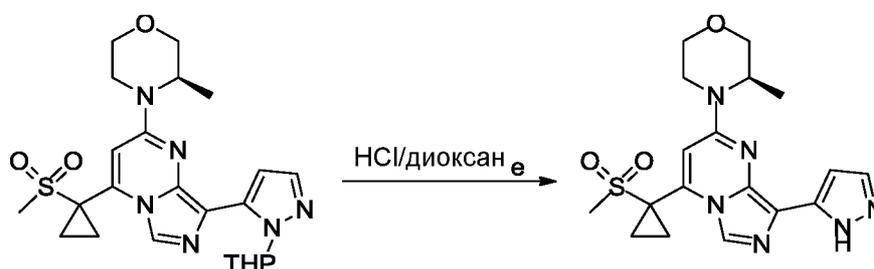
Стадия 10. (3R)-3-Метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-8-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)-морфолин



В раствор (R)-4-(8-бром-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,24 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (134 мг; 0,48 ммоль) и K₂CO₃

(100 мг; 0,72 ммоль) в соразтворителях диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (56 мг; 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (37 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 488 [M+H]⁺.

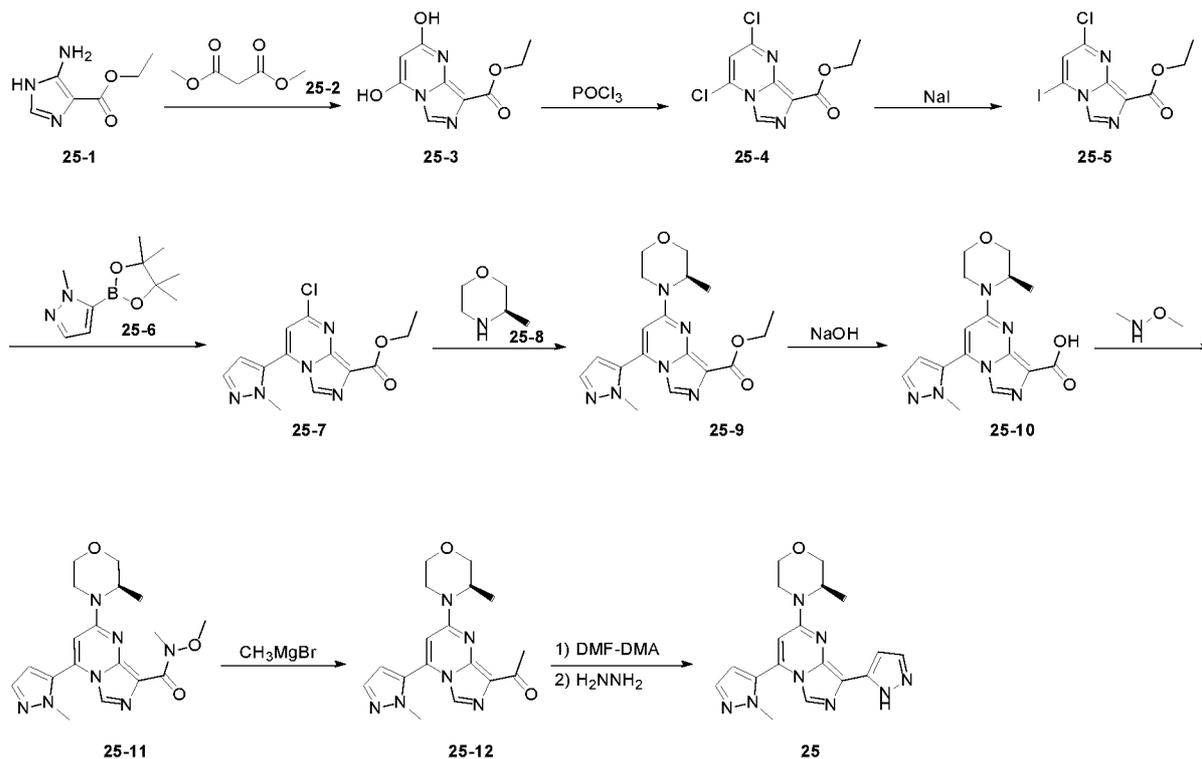
Стадия 11. (R)-3-Метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-8-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиримидин-2-ил)морфолин



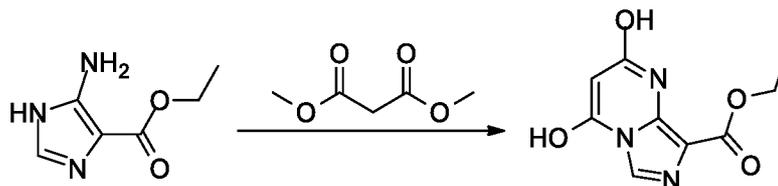
Смесь (3R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиримидин-2-ил)морфолина (35 мг; 0,07 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6 мг; выход: 21%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 403 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.63 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4.54 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4.20 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3.99 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.66 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.50 (td, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3.25 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 25

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

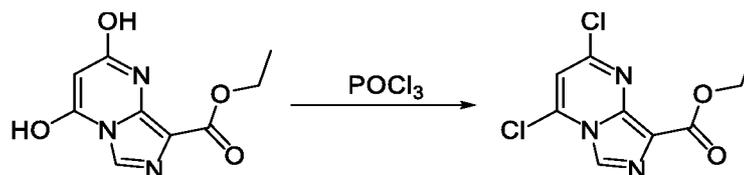


Стадия 1. Этил-2,4-дигидроксиимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



В суспензию этил-5-амино-1H-имидазол-4-карбоксилата (2,4 г; 15,47 ммоль) и Cs_2CO_3 (15,1 г; 46,40 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли 1,3-диэтилпропандиоат (4,95 г; 30,94 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (100 мл), затем фильтровали. Затем осадок на фильтре промывали DCM и MeOH (4:1; 40 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (3,45 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ): m/z 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

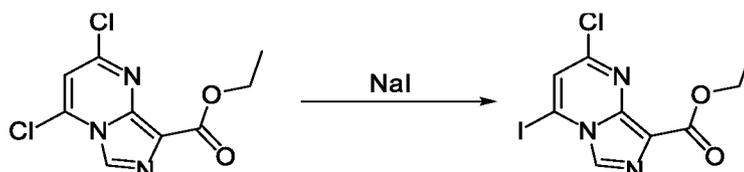
Стадия 2. Этил-2,4-дихлоримидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



Смесь этил-2,4-дигидроксиимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (3,45 г) в POCl_3 (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном

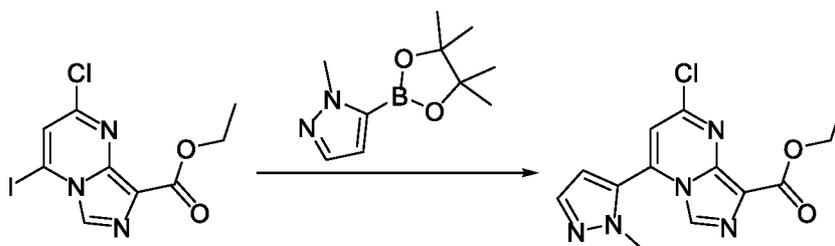
давлении. Остаток разбавляли DCM (100 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,05 г; выход: 26%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 260/262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Этил-2-хлор-4-йодимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



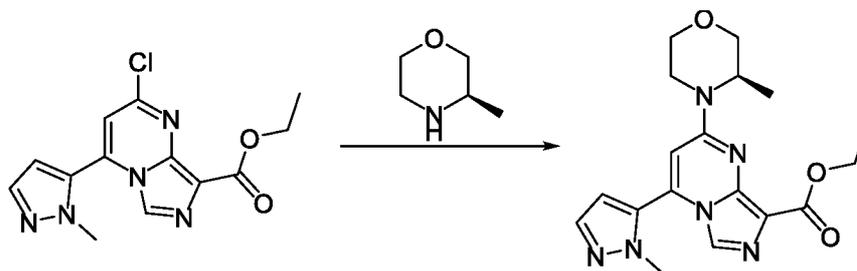
В раствор этил-2,4-дихлоримидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (1,05 г; 4,04 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли NaI (3,03 г; 20,19 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,4 г; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Этил-2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



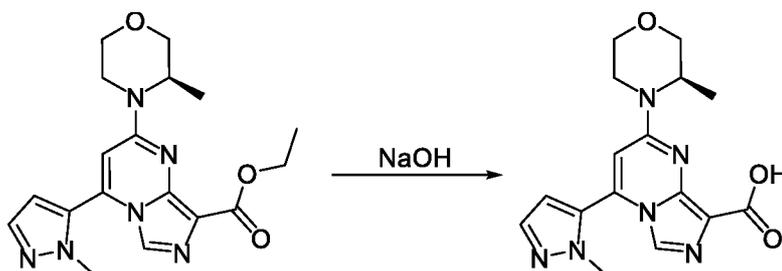
В раствор этил-2-хлор-4-йодимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (1,4 г; 3,98 ммоль), 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,24 г; 5,97 ммоль) и Na_2CO_3 (2 M в H_2O ; 6 мл; 11,95 ммоль) в DME (30 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,23 г; 0,199 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (415 мг; выход: 34%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Этил-(R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилат



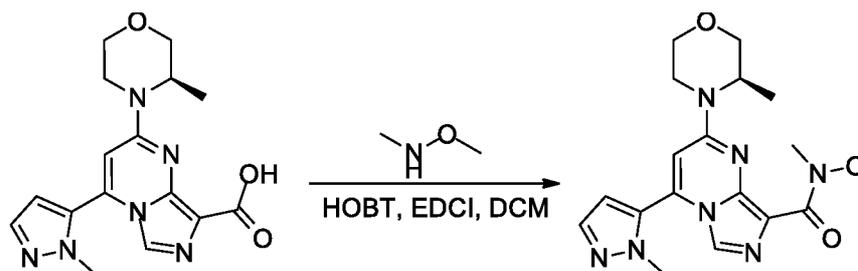
В раствор этил-2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (415 мг; 1,36 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (412 мг; 4,07 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (447 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 371 $[M+H]^+$.

Стадия 6. (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоновая кислота



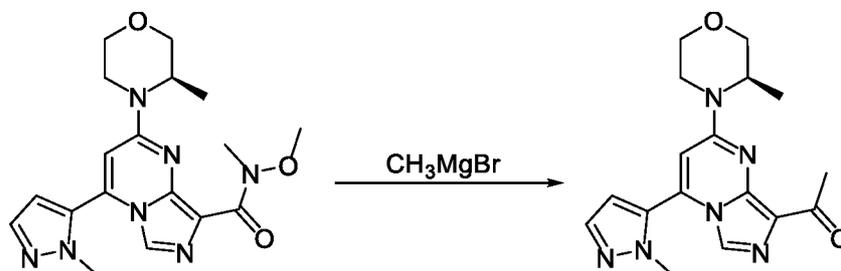
В раствор этил-(R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксилата (447 мг; 1,21 ммоль) в соразтворителях MeOH (9 мл) и H₂O (3 мл) добавляли NaOH (145 мг; 3,62 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. pH реакционной смеси довели до значения 5 посредством добавления раствора HCl (1 н.), затем экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (387 мг; выход: 94%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 343 $[M+H]^+$.

Стадия 7. (R)-N-Метокси-N-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид



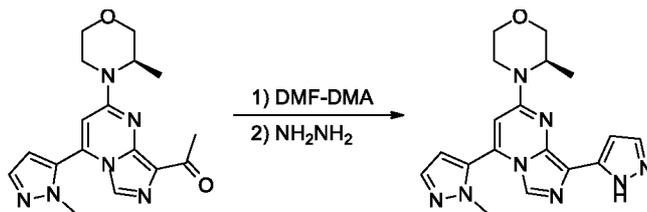
В раствор (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоновой кислоты (380 мг; 1,11 ммоль), HOBT (1-гидрокси-бензотриазол) (225 мг; 1,67 ммоль), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид) (319 мг; 1,66 ммоль) и TEA (триэаноламин) (0,62 мл; 4,44 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли метокси(метил)амин (0,111 мл; 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (427 мг; выход: 99%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8. (R)-1-(4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-ил)-этан-1-он



В раствор (R)-N-метокси-N-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид (427 мг; 1,11 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли CH_3MgBr (2,5 М; 0,9 мл; 2,22 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (335 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

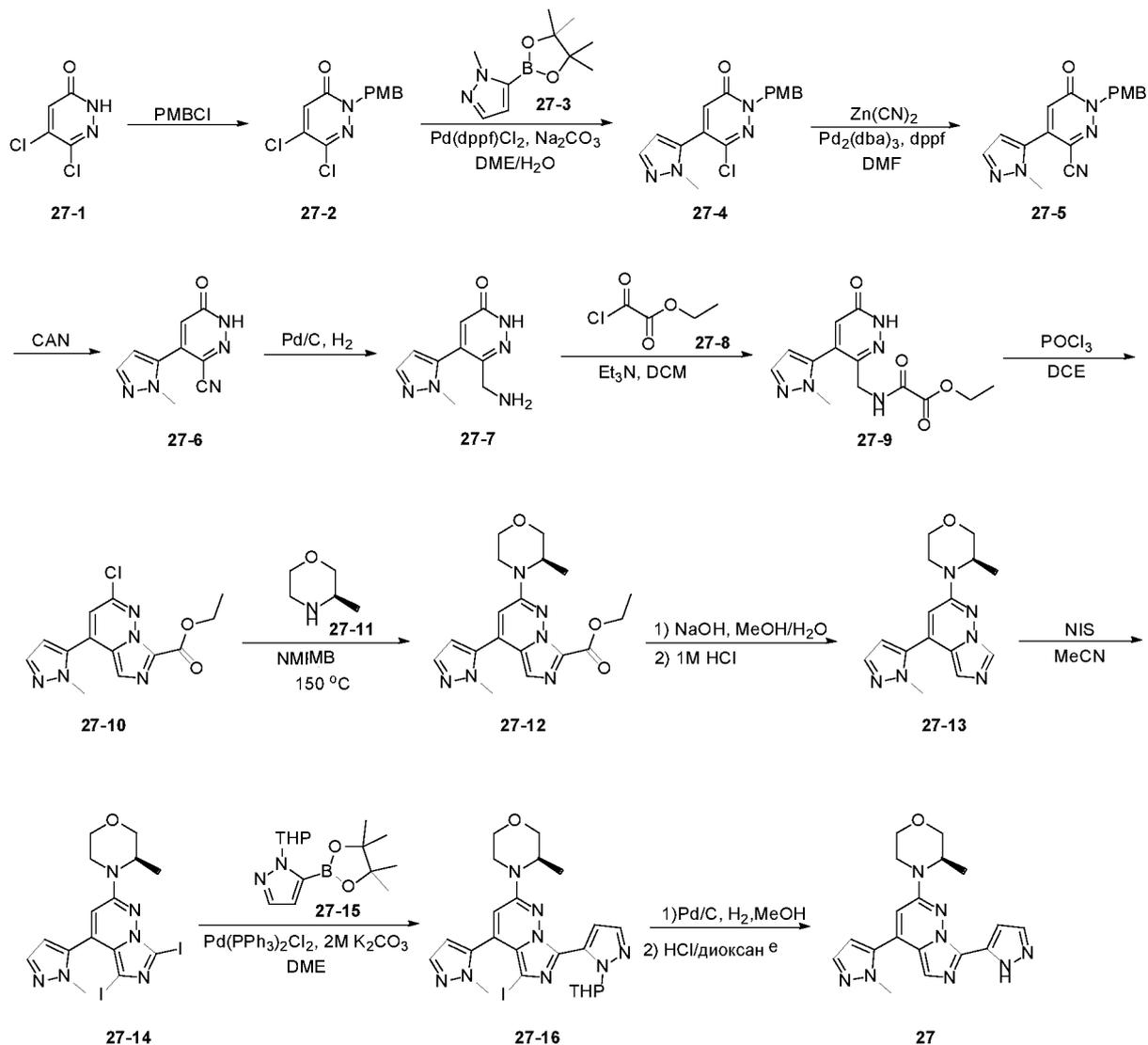
Стадия 9. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-2-ил)морфолин



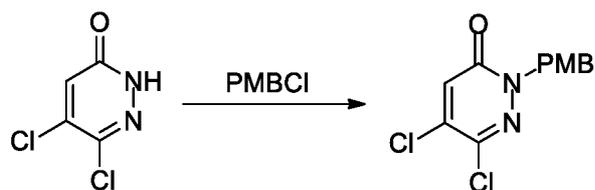
Смесь (R)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-ил)-этан-1-она (150 мг; 0,441 ммоль) в DMF-DMA (N,N-диметилацетамид) (3 мл; 22,41 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 48 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали с получением желтого масла (180 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желтое масло растворяли в EtOH (3 мл), затем добавляли гидразин-гидрат (1 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (11 мг; выход: 7%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 365 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4.57 (dd, J=14,3, 6,9 Гц, 1H), 4.24 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3.99 (dd, J=11,6, 3,3 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 27

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

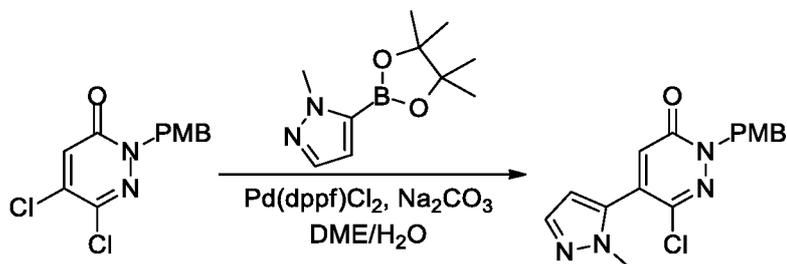


Стадия 1. 5,6-Дихлор-2-(4-метоксибензил)пиридазин-3(2H)-он



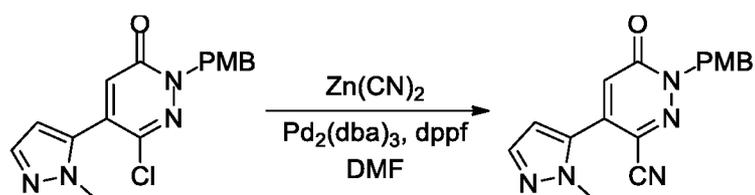
В раствор 5,6-дихлорпиридазин-3(2H)-она (300 мг; 1,82 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (754,0 мг; 5,46 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0,50 мл; 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EA}$, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (400 мг; выход: 77%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.79 (s, 2H).

Стадия 2. 6-Хлор-2-(4-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-пиридазин-3(2Н)-он



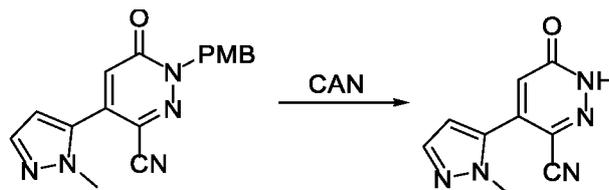
В раствор 5,6-дихлор-2-(4-метоксибензил)пиридазин-3(2H)-она (200 мг; 0,70 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (291,9 мг; 1,40 ммоль) в DME (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,88 мл; 1,75 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (51,3 мг; 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 47%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.41 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

Стадия 3. 1-(4-Метоксибензил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбонитрил



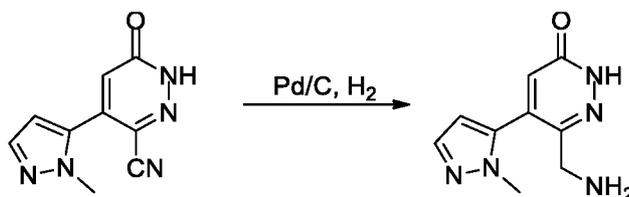
В раствор 6-хлор-2-(4-метоксибензил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (450 мг; 1,36 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (319,6 мг; 2,72 ммоль), dppf (150,8 мг; 0,27 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (124,6 мг; 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 46%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбонитрил



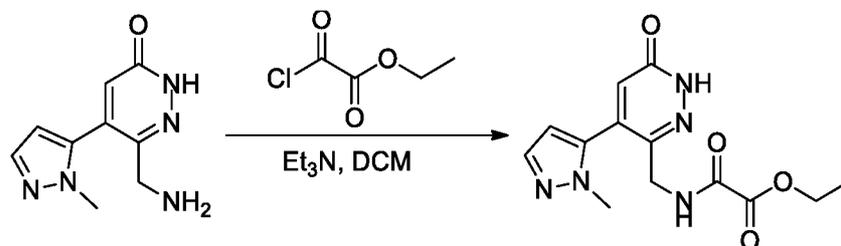
В раствор 1-(4-метоксибензил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбонитрила (660 мг; 2,05 ммоль) в CH_3CN (30 мл) и H_2O (6 мл) добавляли нитрат церия-аммония (4,1 мл; 8,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (350 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 6-(Аминометил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3(2H)-он



В раствор 4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбонитрила (350 мг; 1,74 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (10%; 35 мг) и одну каплю концентрированной HCl . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта (350 мг; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

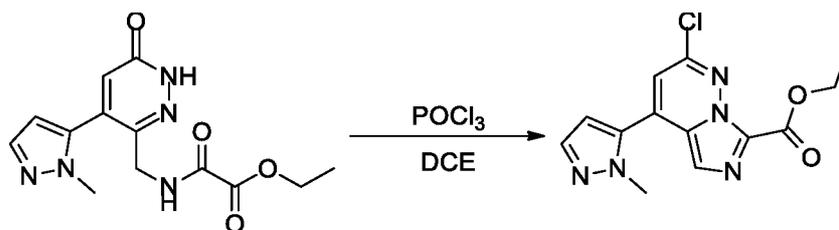
Стадия 6. Этил-2-(((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)метил)амино)-2-оксоацетат



В раствор 6-(аминометил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-3(2H)-она (350 мг; 1,71 ммоль) и TEA (0,95 мл; 6,82 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (0,286 мл; 2,558 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено.

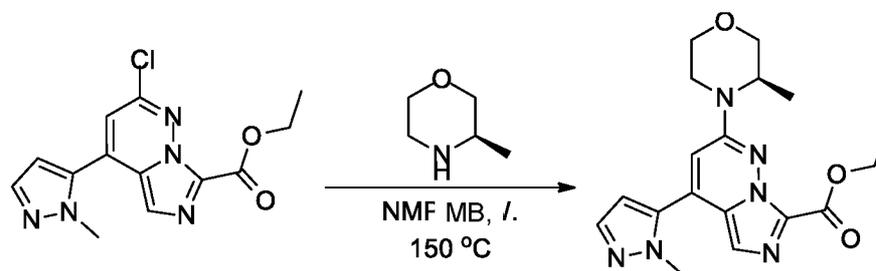
Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (400 мг; выход: 77%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. Этил-2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-7-карбоксилат



В раствор этил-2-(((4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)метил)амино)-2-оксоацетата (250 мг; 0,82 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) по каплям добавляли POCl_3 (0,46 мл; 4,91 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли DCM (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 50:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4.41 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

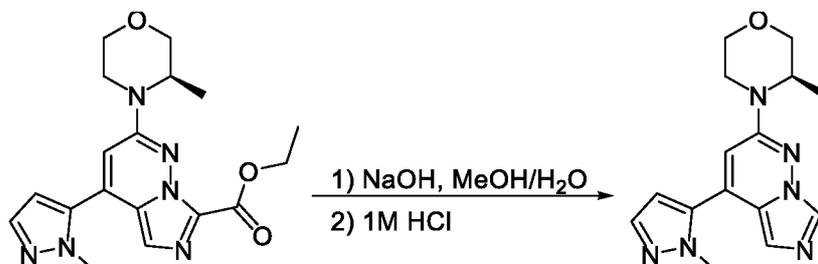
Стадия 8. Этил-(R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-7-карбоксилат



В раствор этил-2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-7-карбоксилата (200 мг; 0,65 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (264,7 мг; 2,62 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным

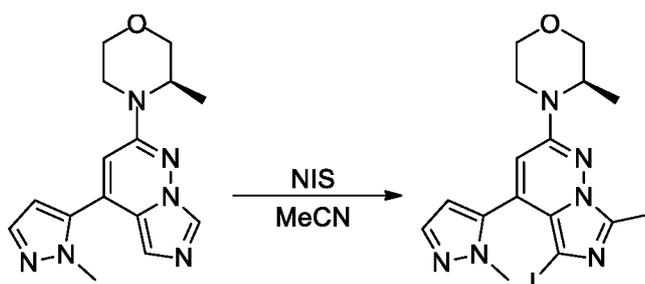
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; выход: 33%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 371 [M+H]⁺.

Стадия 9. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)морфолин



В раствор этил-(R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-имидазо[1,5-b]пиридазин-7-карбоксилата (200 мг; 0,54 ммоль) в соразтворителях MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли NaOH (64,8 мг; 1,62 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры pH реакционной смеси доводили до значения 3 посредством добавления раствора HCl (1 M), затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (100 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 299 [M+H]⁺.

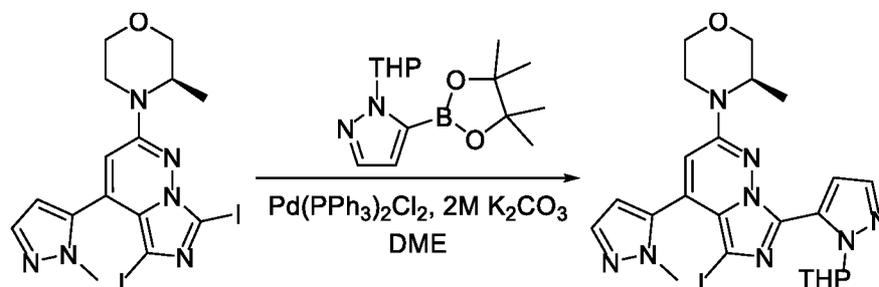
Стадия 10. (R)-4-(5,7-Дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-3-метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)морфолина (60 мг; 0,20 ммоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли NIS (135,7 мг; 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

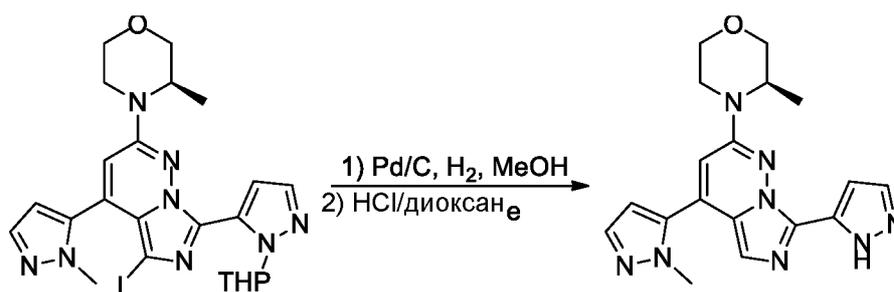
силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (100 мг; выход: 90%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 551 $[M+H]^+$.

Стадия 11. (3R)-4-(5-Йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(5,7-дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,18 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (75,8 мг; 0,27 ммоль) в DME (5 мл) добавляли K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,27 мл; 0,55 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (141,4 мг; 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 57%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 575 $[M+H]^+$.

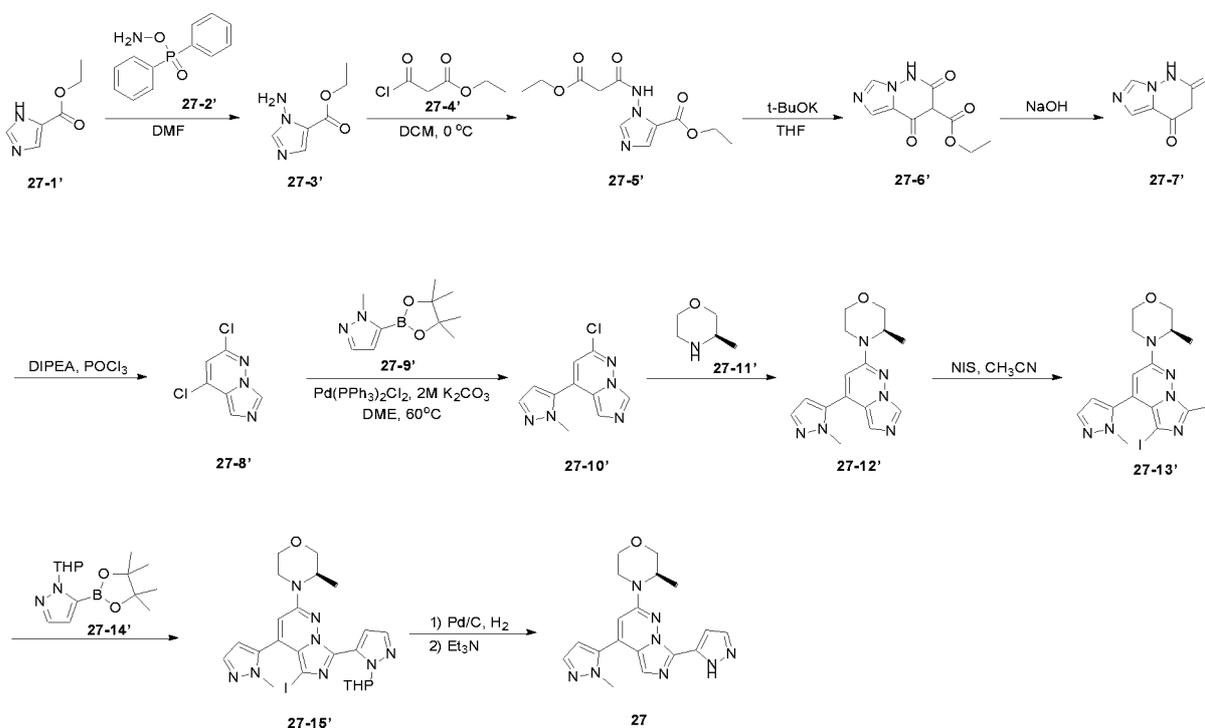
Стадия 12. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



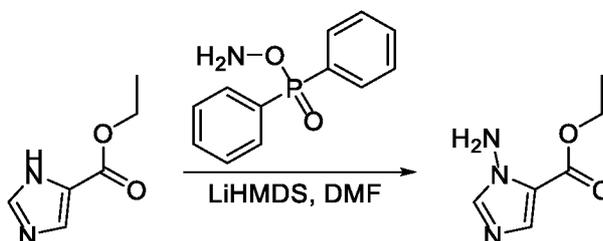
В раствор (3R)-4-(5-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (50 мг; 0,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10%; 10 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (2 мл), затем добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством

ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (3 мг; выход: 9%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 365 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4.40 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.01 (dd, $J=11,6, 3,5$ Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.78 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.73 (dd, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.28 (dd, $J=12,7, 3,7$ Гц, 2H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Указанное в заголовке соединение также может быть синтезировано согласно способу, показанному ниже.



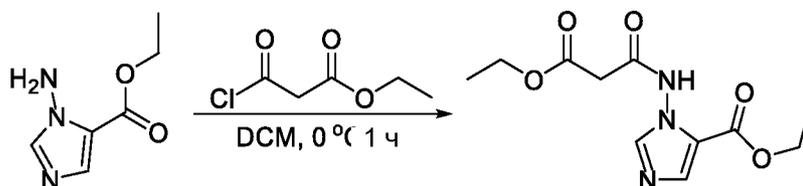
Стадия 1. Этил-1-амино-1H-имидазол-5-карбоксилат



В раствор этил-1H-имидазол-5-карбоксилата (25 г; 178 ммоль) в DMF (200 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли LiHMDS (1 М в THF; 196 мл; 196 ммоль). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 часа, затем порциями добавляли амино-дифенилфосфинат (50 г; 214 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение еще 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили H_2O (200 мл), затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли EA (500 мл), затем

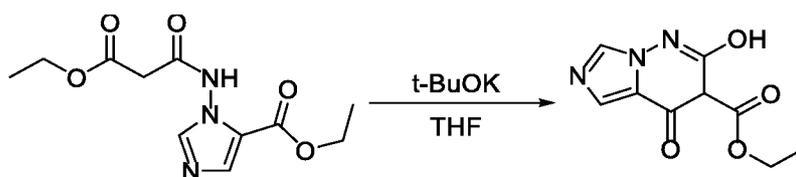
фильтровали. Осадок на фильтре промывали EA (200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:MeOH, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (14 г; выход: 50,6%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 156,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Этил-1-(3-этокси-3-оксопропаноамидо)-1H-имидазол-5-карбоксилат



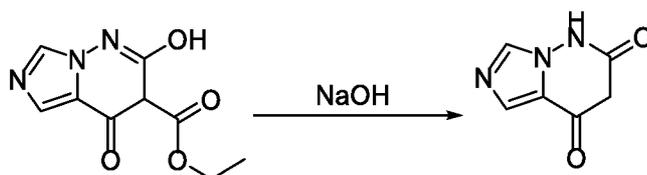
В раствор этил-1-амино-1H-имидазол-5-карбоксилата (14 г; 90,2 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C по каплям добавляли этил-3-хлор-3-оксопропаноат (15,1 мл; 117 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем экстрагировали DCM (100 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:MeOH, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (24 г; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 270,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Этил-2-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилат



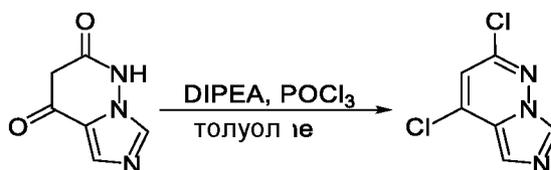
В суспензию этил-1-(3-этокси-3-оксопропаноамидо)-1H-имидазол-5-карбоксилата (24 г; 89,1 ммоль) в THF (300 мл) при 0°C порциями добавляли $t\text{-BuOK}$ (30 г; 267,0 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. pH реакционной смеси довели до значения 2 посредством добавления 6 М водного раствора HCl , затем концентрировали досуха. Остаток суспендировали в соразтворителях DCM и MeOH (2:1, об./об., 200 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали DCM и MeOH (2:1, об./об., 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (16 г). ЖХМС (ЭРИ): m/z 224,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2,4-(1H,3H)-дион



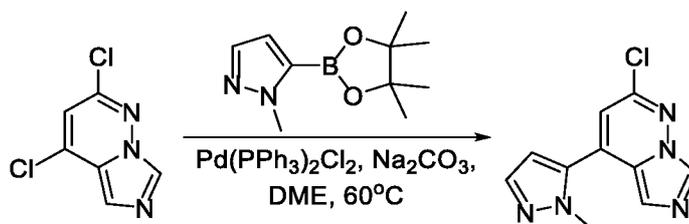
Смесь этил-2-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-карбоксилата (16 г; 71,7 ммоль) в водном растворе NaOH (4 М; 120 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры pH смеси доводили до значения 2 посредством добавления 6 М водного раствора HCl, затем фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали ледяной водой (50 мл×2), затем концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (8 г; выход: 59%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 152 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2,4-Дихлоримидазо[1,5-*b*]пиридазин



В раствор имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2,4(1H,3H)-диона (8 г; 52,9 ммоль) и DIPEA (диизопропилэтиламин) (13,66 г; 106 ммоль) в толуоле (80 мл) при 0°C по каплям добавляли POCl₃ (19,7 мл; 212 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли EA (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (7,2 г; выход: 72%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 188 /190 [M+H]⁺.

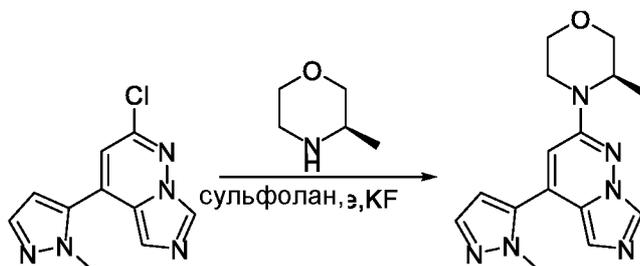
Стадия 6. 2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин



В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-*b*]пиридазина (1 г; 5,32 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,44 г; 6,91 ммоль) в DME (20 мл) добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,83 г; 1,06 ммоль) и Na₂CO₃ (2

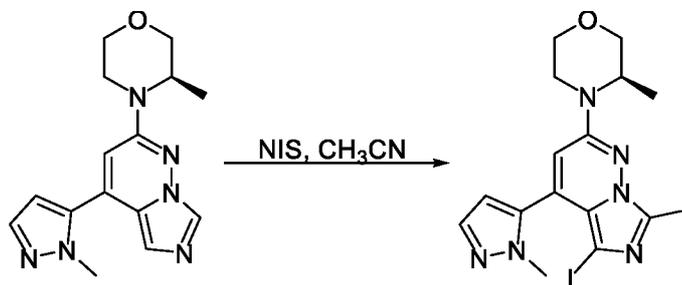
М в H₂O; 5,32 мл; 10,64 ммоль). Реакционную смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при 60°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (500 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 234 [M+H]⁺.

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



В раствор 2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазина (1 г; 4,28 ммоль) в сульфолане (20 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (1,30 г; 12,839 ммоль) и KF (0,75 г; 12,839 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 8 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (330 мг; выход: 26%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 299 [M+H]⁺.

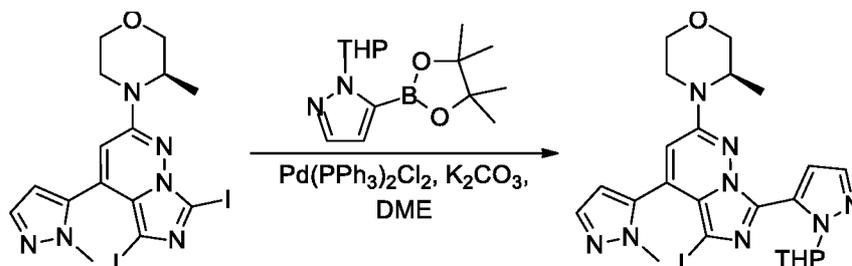
Стадия 8. (3R)-4-[5,7-Дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-3-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]морфолина (230 мг; 0,77 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли NIS (520,3 мг; 2,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄,

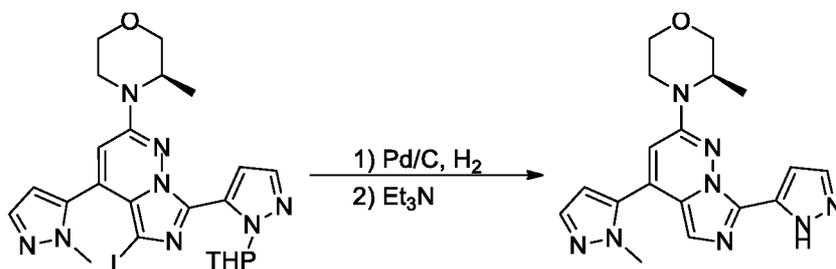
фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (340 мг; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 551 [M+H]⁺.

Стадия 9. (3R)-4-[5-Йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5,7-дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (170 мг; 0,31 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (128,9 мг; 0,46 ммоль) в сорастворителях DME (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли K₂CO₃ (42,7 мг; 0,31 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (43,4 мг; 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; выход: 45%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 575 [M+H]⁺.

Стадия 10. (3R)-3-Метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]морфолин

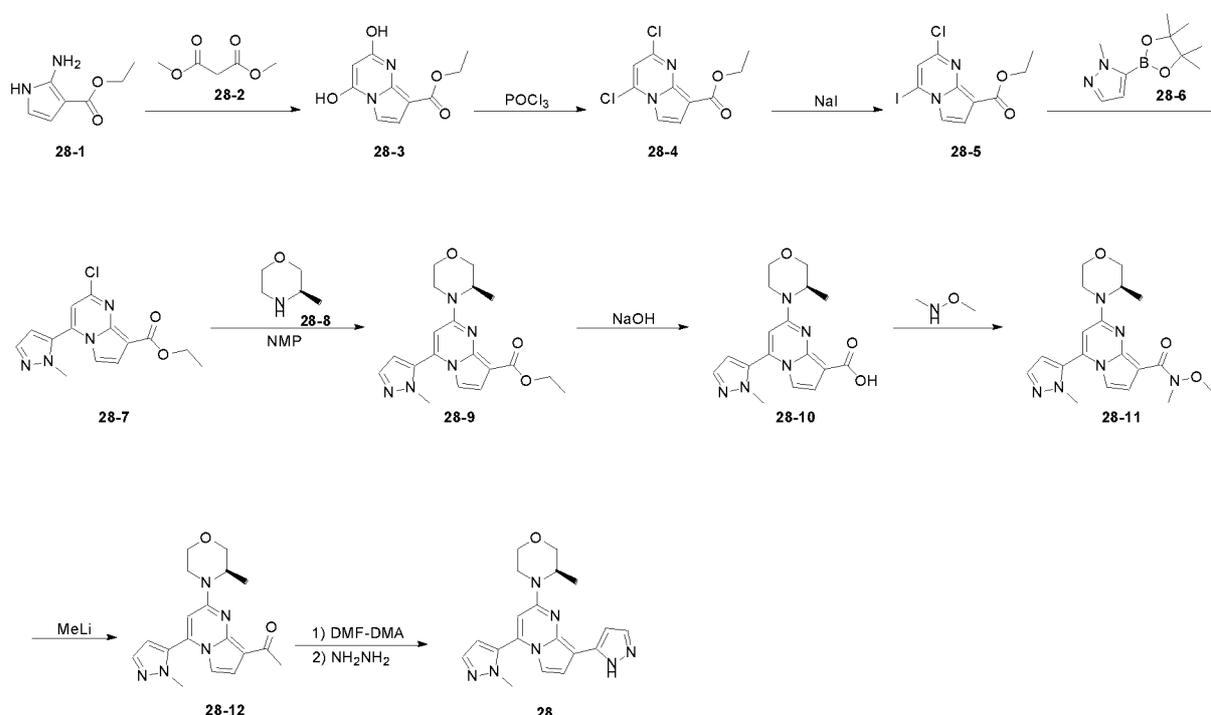


В раствор (3R)-4-[5-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (80 мг; 0,14 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (10%; 20 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 дополнительных часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что

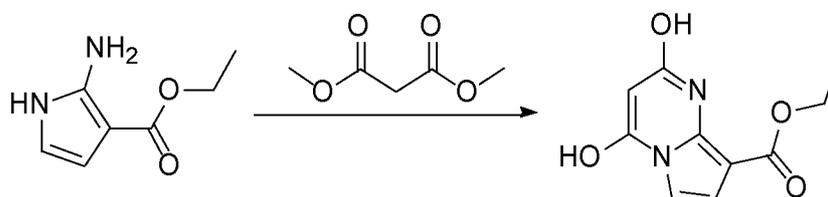
взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (12,4 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 365 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.40 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4.01 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3.76 (dd, J=15,8, 7,0 Гц, 2H), 3.58 (dd, J=12,1, 9,3 Гц, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 28

Синтез (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пирразол-5-ил)-8-(1H-пирразол-5-ил)-пирроло[1,2-а]пиримидин-2-ил)морфолина



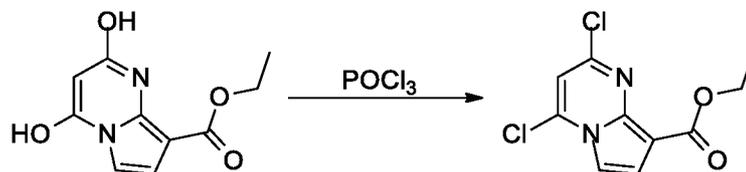
Стадия 1. Этил-2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилат



В суспензию этил-2-амино-1H-пиррол-3-карбоксилата (2 г; 13,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (12,7 г; 38,9 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли 1,3-диметилпропандиоат (3,7 мл; 32,4 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 6 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток суспендировали в соразстворителях DCM (160 мл) и MeOH (40 мл), затем перемешивали при комнатной

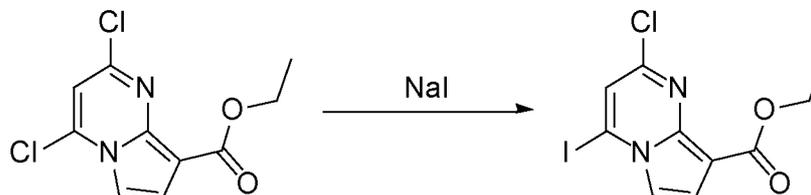
температуре в течение 0,5 часа. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (2,8 г). ЖХМС (ЭРИ): m/z 223 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Этил-2,4-дихлорпирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилат



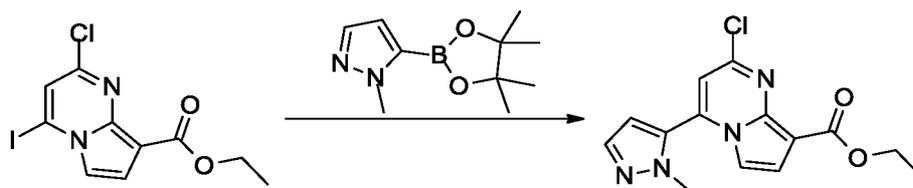
В смесь этил-2,4-дигидрокси-пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилата (2,8 г; 12,6 ммоль) в $POCl_3$ (40 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, затем разбавляли DCM (80 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,25 г; выход: 37%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 259/261 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Этил-2-хлор-4-йодпирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилат



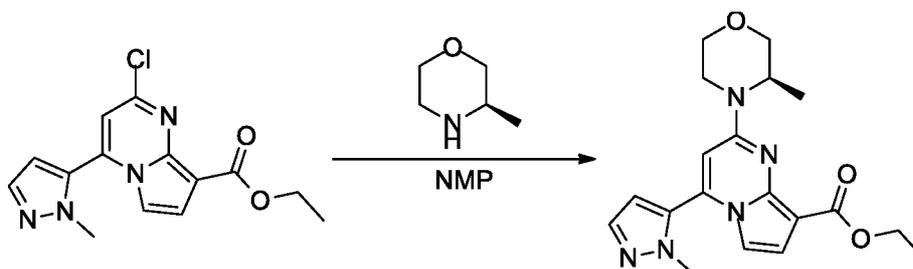
В смесь этил-2,4-дихлорпирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилата (1,25 г; 4,82 ммоль) в NMP (30 мл) добавляли NaI (3,62 г; 24,1 ммоль). Смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,27 г; выход: 75%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 351/353 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Этил-2-хлор-4-(1-метил-1H-пирозол-5-ил)пирроло[1,2-а]-пиримидин-8-карбоксилат



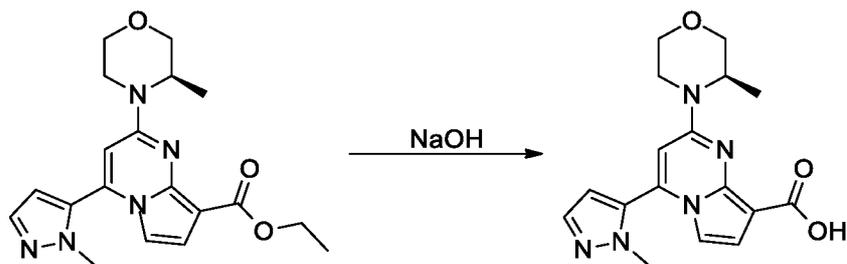
В раствор этил-2-хлор-4-йодпирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилата (600 мг; 1,71 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (427 мг; 2,05 ммоль) в DME (15 мл) добавляли Na_2CO_3 (2 М в H_2O ; 1,7 мл; 3,42 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (198 мг; 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (400 мг; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Этил-(R)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилат



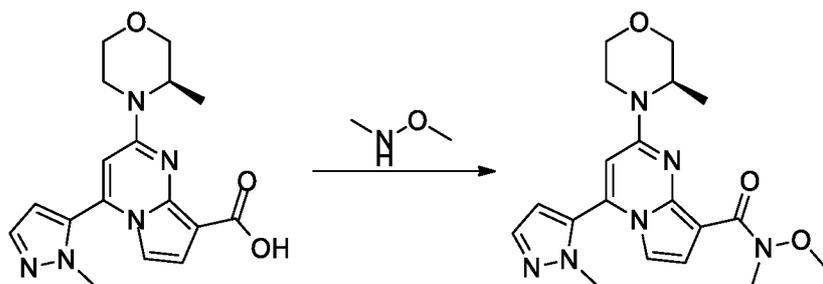
В раствор этил-2-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилата (400 мг; 1,31 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (398 мг; 3,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (300 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. (R)-4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло-[1,2-а]пиримидин-8-карбоновая кислота



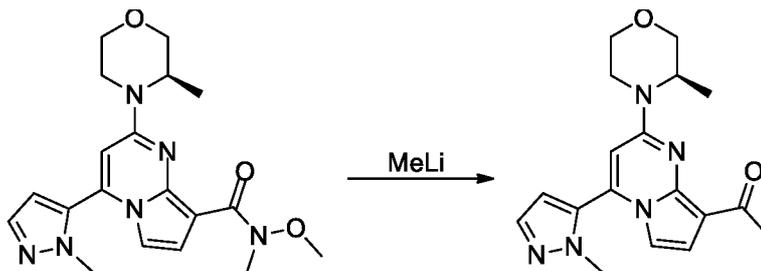
В раствор этил-(R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)-пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилата (300 мг; 0,81 ммоль) в соразтворителях MeOH (9 мл) и H₂O (3 мл) добавляли гидроксид натрия (162 мг; 4,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (250 мг). ЖХМС (ЭРИ): m/z 342 [M+H]⁺.

Стадия 7. (R)-N-Метокси-N-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксамид



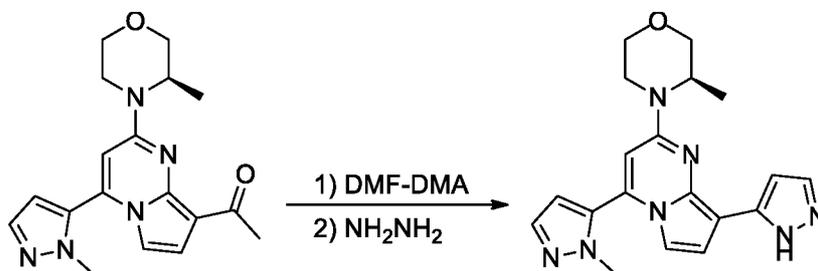
В раствор (R)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоновой кислоты (150 мг; 0,44 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламин (86 мг; 0,88 ммоль), EDCI (126 мг; 0,66 ммоль), НОВТ (89 мг; 0,66 ммоль) и TEA (0,31 мл; 2,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (85 мг; выход: 45%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 385 [M+H]⁺.

Стадия 8. (R)-N-Метокси-N-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксамид



В раствор (R)-N-метокси-N-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксамида (85 мг; 0,22 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли метиллитий (1,3 М в THF; 1,7 мл; 2,21 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , затем дважды экстрагировали EA (40 мл×2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (30 мг; выход: 39%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-пирроло[1,2-а]пиримидин-2-ил)-морфолин

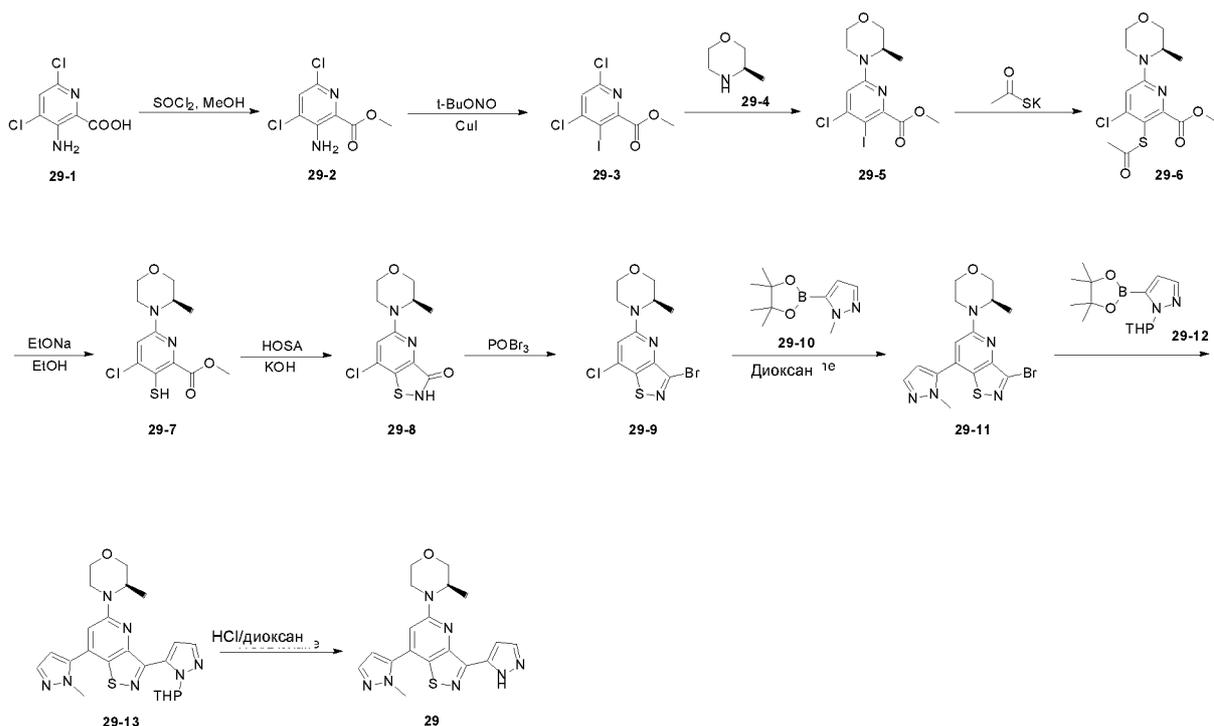


Смесь (R)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-ил)-этан-1-она (100 мг; 0,30 ммоль) и диметилацеталя N,N-диметилформамида (175 мг; 1,47 ммоль) перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOH (0,25 мл) и гидразин-гидрате (0,75 мл), затем нагревали до 75°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (11 мг; выход: 10%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=3,3$

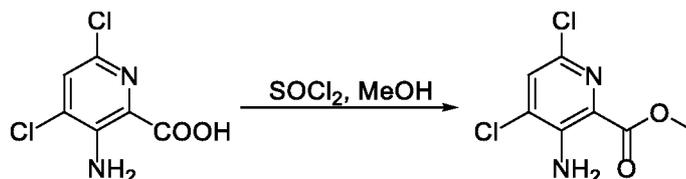
Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4.13(d, J=12,8 Гц, 1H), 3.99 (dd, J=11,3, 3,4 Гц, 1H), 3.85 (d, J=4,2 Гц, 3H), 3.77 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.67 (dd, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3.52 (td, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.25 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 29

Синтез (3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолина

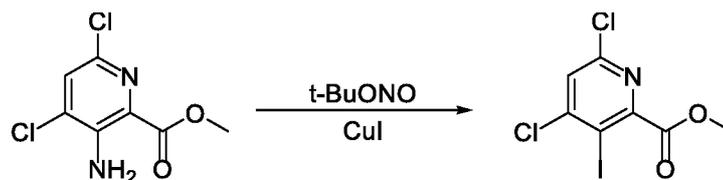


Стадия 1. Метил-3-амино-4,6-дихлорпиридин-2-карбоксилат



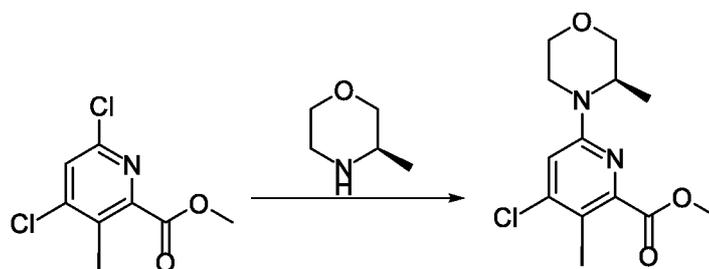
В раствор 3-амино-4,6-дихлорпиридин-2-карбоновой кислоты (10,0 г; 48,30 ммоль) в MeOH (150 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (21,0 мл; 289,83 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли DCM (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (10 г; 94%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Метил-4,6-дихлор-3-йодпиколинат



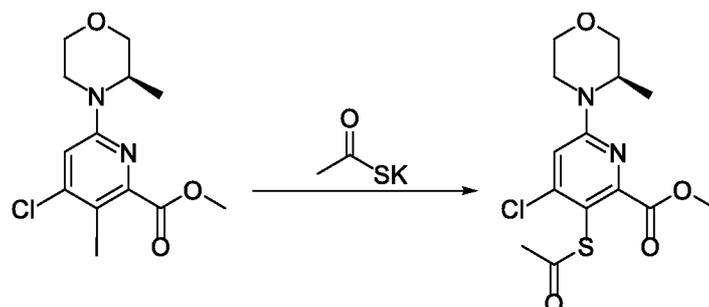
В раствор метил-3-амино-4,6-дихлорпиридин-2-карбоксилата (3,0 г; 13,57 ммоль) и CuI (3,1 г; 16,29 ммоль) в CH₃CN (130 мл) добавляли раствор t-BuONO (2,1 г; 20,36 ммоль) в CH₃CN (20 мл). После добавления смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (3 г; выход: 67%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 332 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-(R)-4-хлор-3-йод-6-(3-метилморфолино)пиколинат



В раствор метил-4,6-дихлор-3-йодпиридин-2-карбоксилата (1,0 г; 3,01 ммоль) в NMP (15,0 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (0,9 г; 9,04 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (130 мг; выход: 11%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 397 [M+H]⁺.

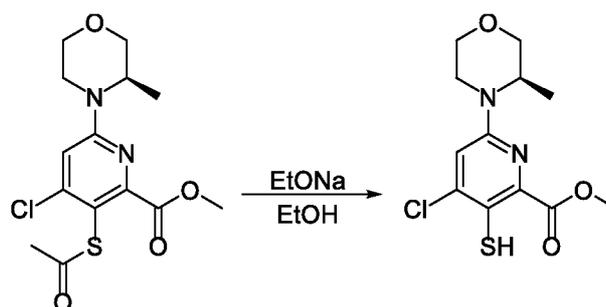
Стадия 4. Метил-(R)-3-(ацетилтио)-4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиколинат



В раствор 4-хлор-3-йод-N-метокси-N-метил-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида (160,0 мг; 0,38 ммоль) и тиоацетата калия (128,8 мг;

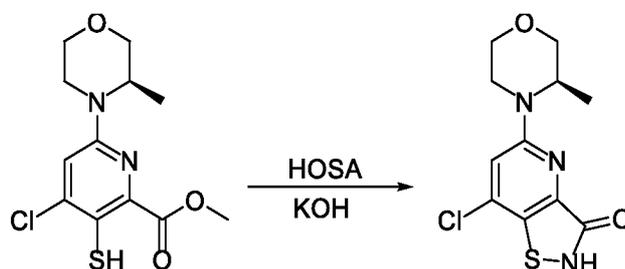
1,13 ммоль) в толуоле (15,0 мл) добавляли CuI (38,4 мг; 0,20 ммоль) и *орто*-фенантролин (72,7 мг; 0,40 ммоль). Смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 345 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-(R)-4-хлор-3-меркапто-6-(3-метилморфолино)пиколинат



В раствор метил-3-(ацетилсульфанил)-4-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-пиридин-2-карбоксилата (70,0 мг; 0,20 ммоль) в EtOH (4,0 мл) добавляли EtONa (20% в EtOH; 103,6 мг; 0,31 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 81%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 303 [M+H]⁺.

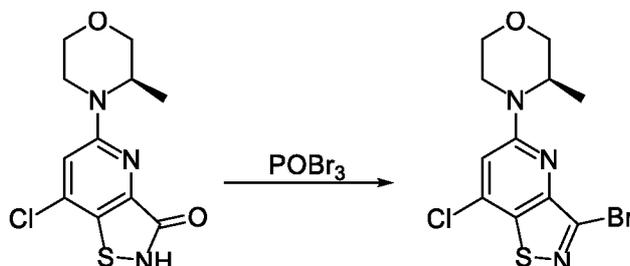
Стадия 6. (R)-7-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-3(2H)-он



В раствор метил-4-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-сульфанилпиридин-2-карбоксилата (50 мг; 0,16 ммоль) и KOH (18,5 мг; 0,34 ммоль) в соразтворителях H₂O (2 мл) и THF (2 мл) по каплям добавляли раствор HOSA (64,5 мг; 0,25 ммоль) и KOH (27,8 мг; 0,51 ммоль) в H₂O (1 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над

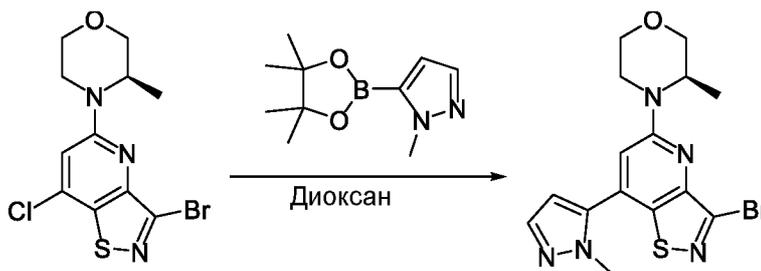
безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 84%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. (R)-4-(3-Бром-7-хлоризотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь 7-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2H,3H-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-3-она (40 мг; 0,14 ммоль) и POBr_3 (1,2 г; 4,20 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (30 мл), затем вливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 348/350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

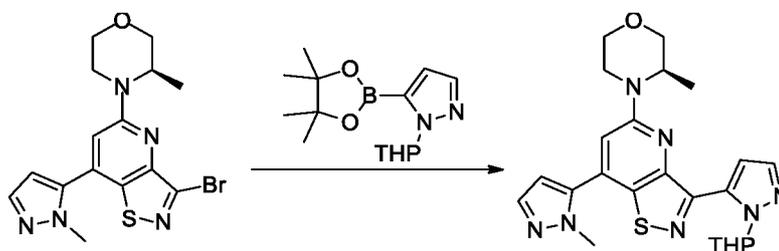
Стадия 8. (R)-4-(3-Бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-{3-бром-7-хлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (10,0 мг; 0,03 ммоль) и 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (9,0 мг; 0,04 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,3 мг; 0,003 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,03 мл; 0,06 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной

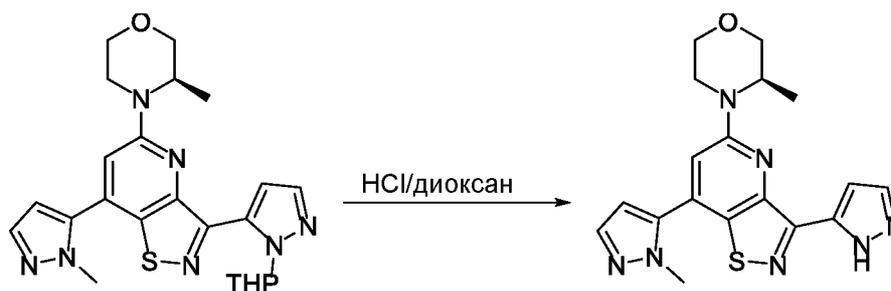
хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1) с получением требуемого продукта (3 мг; выход: 27%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 394/396 [M+H]⁺.

Стадия 9. (3R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



В раствор (3R)-4-[3-бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (3,0 мг; 0,01 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (4,2 мг; 0,02 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,88 мг; 0,001 ммоль) и K₂CO₃ (2 М в H₂O; 0,01 мл; 0,02 ммоль). Смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 10:1) с получением требуемого продукта (1 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 466 [M+H]⁺.

Стадия 10. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин

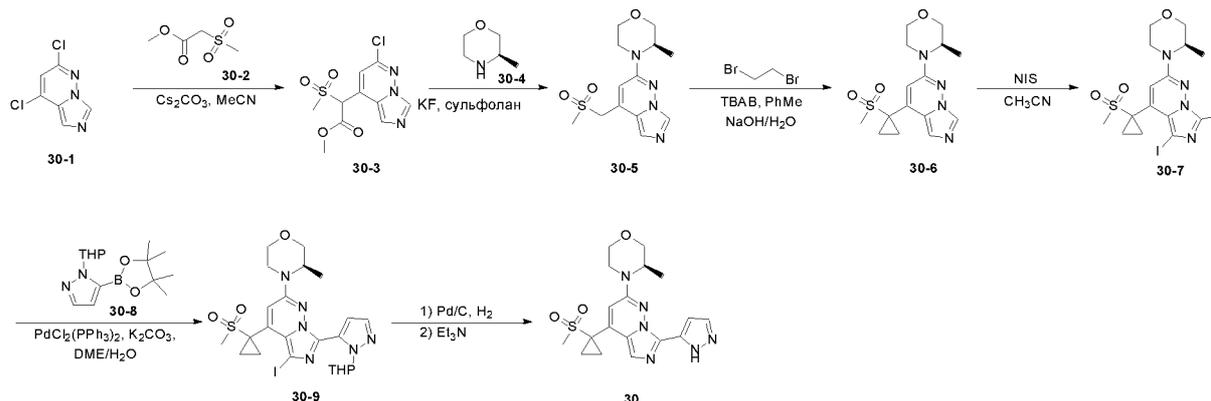


В раствор (3R)-3-метил-4-[7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолина (7,0 мг; 0,02 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (3 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 382 [M+H]⁺. ¹H

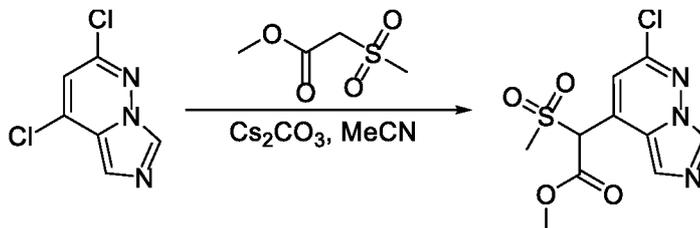
ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.72 (s, 1H), 7.81 (d, $J=77,1$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.78 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4.59 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4.19 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 4.04 (dd, $J=11,3, 3,0$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.73 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.58 (td, $J=11,9, 2,9$ Гц, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 30

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

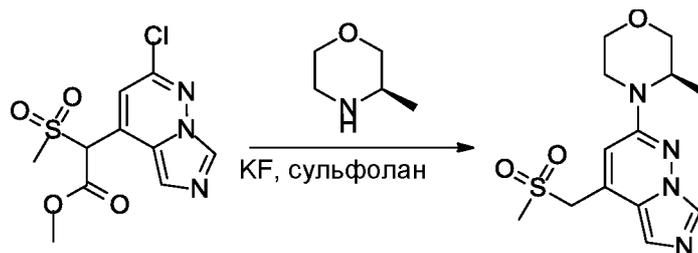


Стадия 1. Метил-2-(2-хлоримидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)-2-(метилсульфонил)ацетат



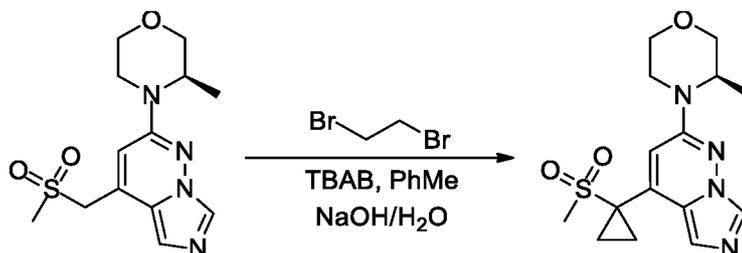
Смесь 2,4-дихлоримидазо[1,5-b]пиридазина (500 мг; 2,65 ммоль), метил-2-метансульфонилата (609 мг; 4,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,74 г; 5,34 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EA) с получением требуемого продукта (484 мг; выход: 60%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(4-((метилсульфонил)метил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)морфолин



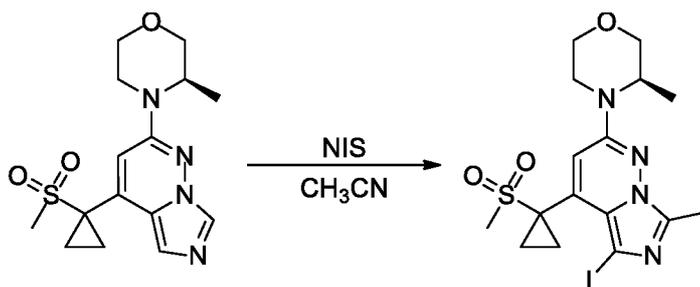
Смесь метил-2-{2-хлоримидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-2-метансульфонилacetата (300 мг; 0,98 ммоль), (3*R*)-3-метилморфолина (400 мг; 3,95 ммоль) и KF (170 мг; 58,0 ммоль) в сульфолане (7 мл) перемешивали при 180°C в течение 7 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 49%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 311 [M+H]⁺.

Стадия 3. (R)-3-Метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)морфолин



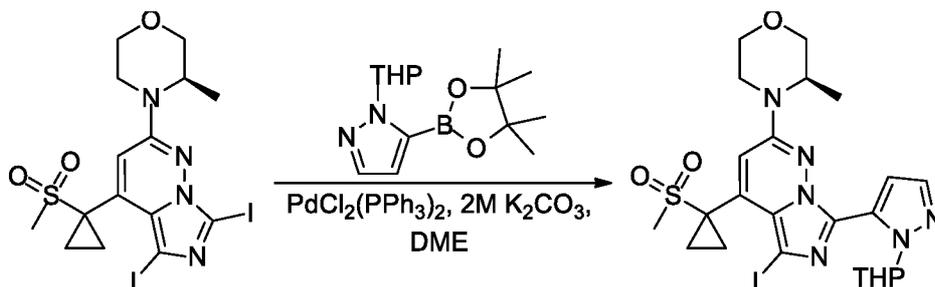
Смесь (3*R*)-4-[4-(метансульфонилметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (274 мг; 0,88 ммоль), 1,2-дибромэтана (657 мг; 3,49 ммоль), TBAB (57 мг; 0,17 ммоль) и NaOH (10 М в H₂O; 1,7 мл; 17,0 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EA) с получением требуемого продукта (106 мг; выход: 35%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 337 [M+H]⁺.

Стадия 4. (R)-4-(5,7-Дийод-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо-[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



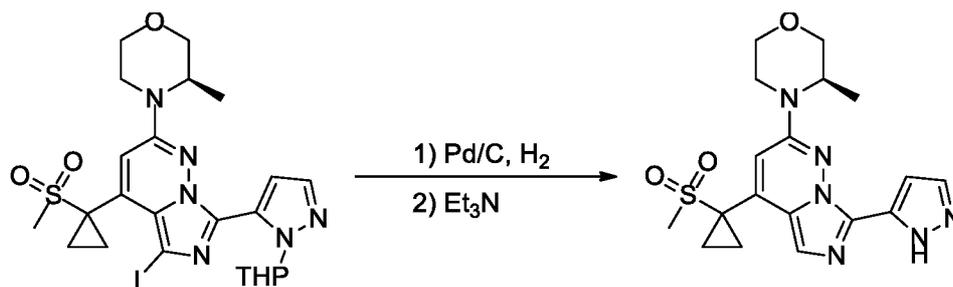
Смесь (3R)-4-[4-(1-метансульфонилциклопропил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,29 ммоль) и NIS (267 мг; 1,18 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (171 мг; выход: 97%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 589 [M+H]⁺.

Стадия 5. (3R)-4-(5-Иод-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-[5,7-дийод-4-(1-метансульфонилциклопропил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (160 мг; 0,27 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (151 мг; 0,54 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (38 мг; 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 M в H₂O; 0,4 мл; 0,80 ммоль) в DME (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 613 [M+H]⁺.

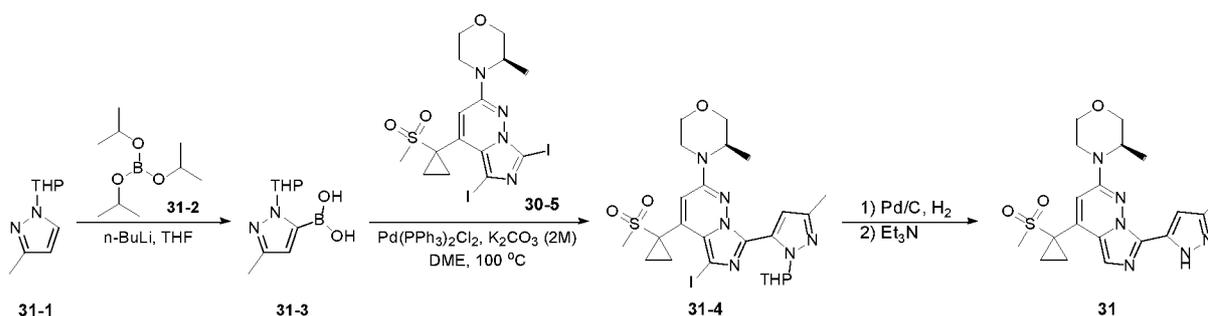
Стадия 6. (R)-3-Метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)морфолин



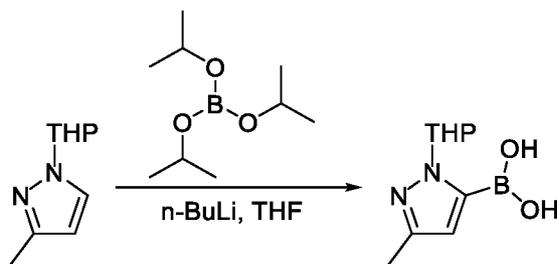
В раствор (3R)-4-[5-йод-4-(1-метансульфонилциклопропил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (70 мг; 0,11 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10%; 10 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 дополнительных часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (19 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 403 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.34 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3.89 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.71 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.56 (td, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.76 (dd, J=6,0, 4,3 Гц, 2H), 1.48 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1.24 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 31

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

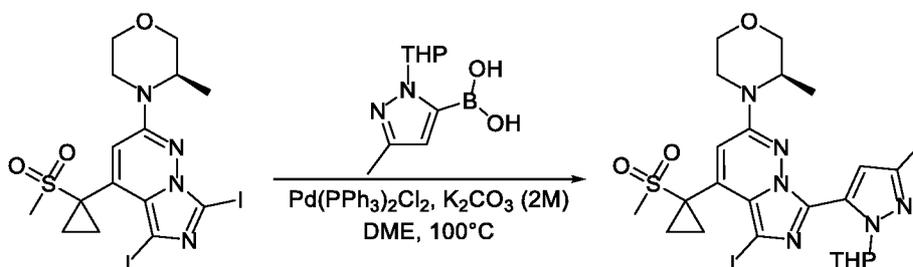


Стадия 1. (3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-бороновая кислота



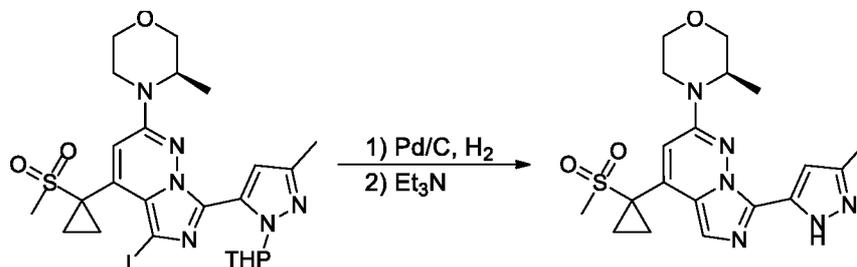
В раствор 3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразола (3 г; 18,1 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в THF; 8 мл; 19,9 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем медленно добавляли трис(пропан-2-ил)-борат (5,01 мл; 21,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 часа, затем добавляли раствор HCl (2 М; 18 мл; 36,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из смеси PE/EA (10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,3 г; выход: 34%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (3R)-4-(5-Йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5,7-дийод-4-(1-метансульфонилциклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (150 мг; 0,26 ммоль) и (3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (161 мг; 0,77 ммоль) в DME (5 мл) добавляли K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,38 мл; 0,765 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18 мг; 0,026 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (116 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

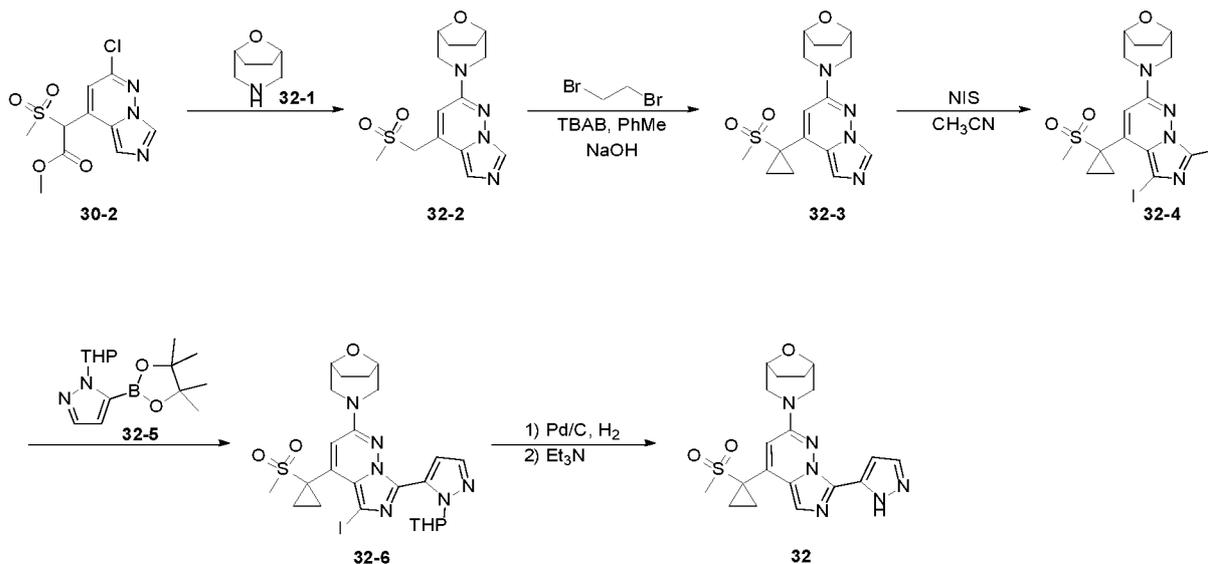
Стадия 3. (R)-3-Метил-4-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



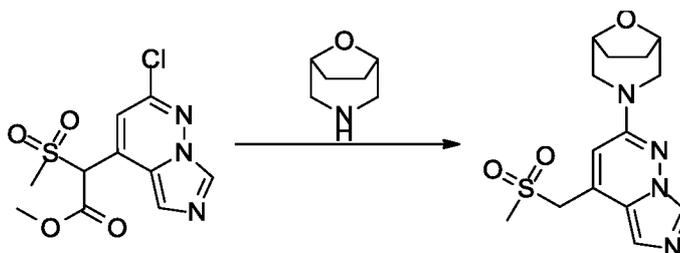
В раствор (3R)-4-(5-йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (116 мг; 0,185 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли Pd/C (10%; 20 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 дополнительных часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (12,2 мг; выход: 16%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 417 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.33 (dd, J=13,0, 6,6 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3.88 (dd, J=13,4, 1,1 Гц, 1H), 3.74 (dt, J=11,5, 7,1 Гц, 2H), 3.56 (td, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.24 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 32

Синтез (1R,5S)-3-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

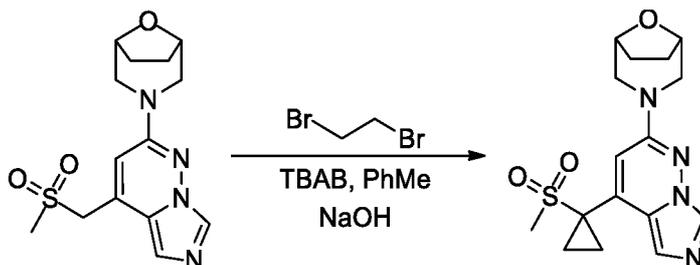


Стадия 1. (1R,5S)-3-(4-((Метилсульфонил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



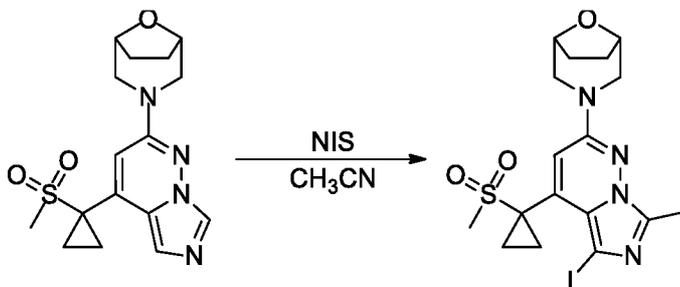
В суспензию метил-2-{2-хлоримидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-2-метансульфонилацетата (600 мг; 1,98 ммоль) и KF (573 мг; 9,88 ммоль) в сульфолане (10 мл) добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (671 мг; 5,93 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (181 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ) (*m/z*): 323 [M+H]⁺.

Стадия 2. (1R,5S)-3-(4-(1-(Метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



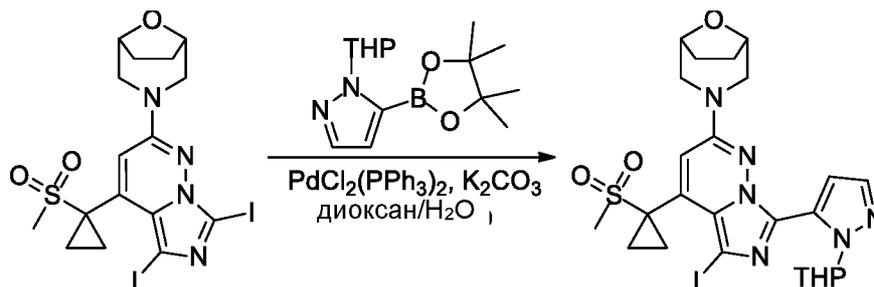
В раствор (1R,5S)-3-(4-((метилсульфонил)метил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (181 мг; 0,561 ммоль), 1,2-дибромэтана (1,05 г; 5,61 ммоль) и ТВАВ (36 мг; 0,112 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли раствор NaOH (10 М в H₂O; 1,1 мл; 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в H₂O (40 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (153 мг; выход: 78%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 349 [M+H]⁺.

Стадия 3. (1R,5S)-3-(5,7-Дийод-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



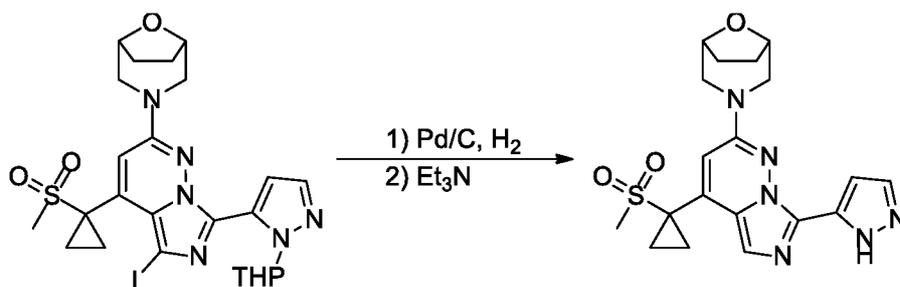
В раствор (1R,5S)-3-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (153 мг; 0,44 ммоль) в MeCN (8 мл) порциями добавляли NIS (395 мг; 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (260 мг; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 601 [M+H]⁺.

Стадия 4. 3-[5-Йод-4-(1-метансульфонилциклопропил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



В раствор 3-[5,7-дйод-4-(1-метансульфонилциклопропил)-имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (145 мг; 0,24 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (87,4 мг; 0,31 ммоль) в сорастворителях диоксане (7 мл) и H₂O (0,7 мл) добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (17,0 мг; 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (100,0 мг; 0,73 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в H₂O (30 мл) и дважды экстрагировали DCM (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 625 [M+H]⁺.

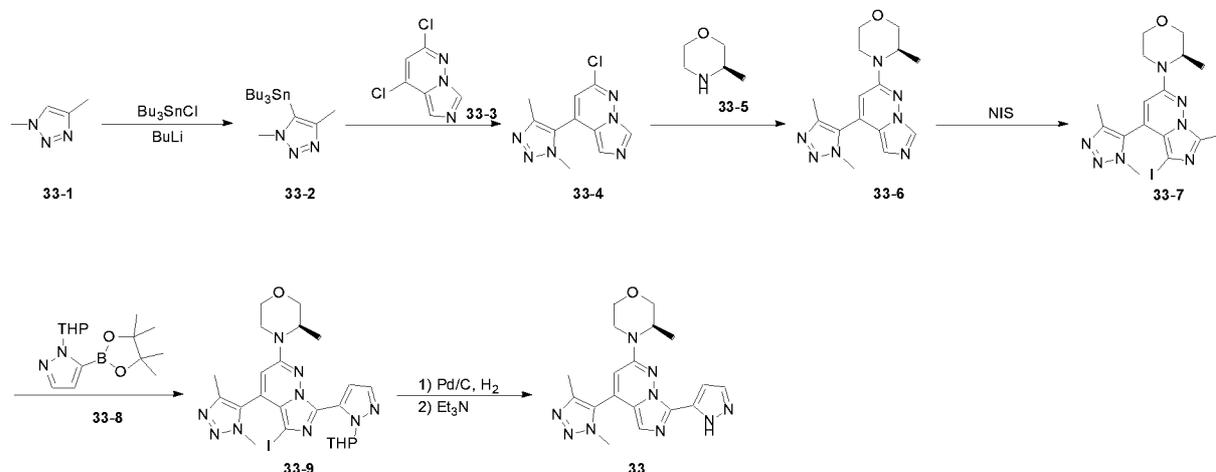
Стадия 5. 3-[4-(1-Метансульфонилциклопропил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



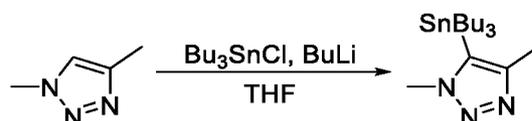
В раствор (1*R*,5*S*)-3-(5-йод-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (60 мг; 0,1 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли Pd/C (10%; 10 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 дополнительных часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (9,1 мг; выход: 23%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 415 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (d, J=12,3 Гц, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.75 (q, J=5,0 Гц, 2H), 1.48 (q, J=5,4 Гц, 2H).

Пример 33

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

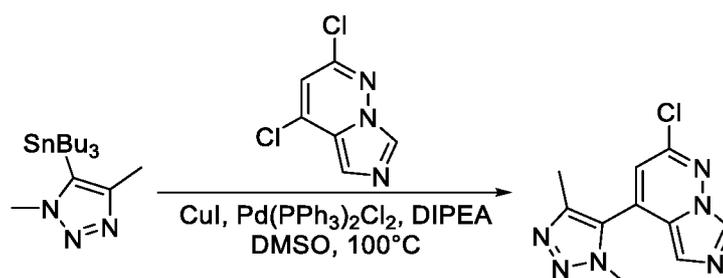


Стадия 1. 1,4-Диметил-5-(трибутилстанил)-1H-1,2,3-триазол



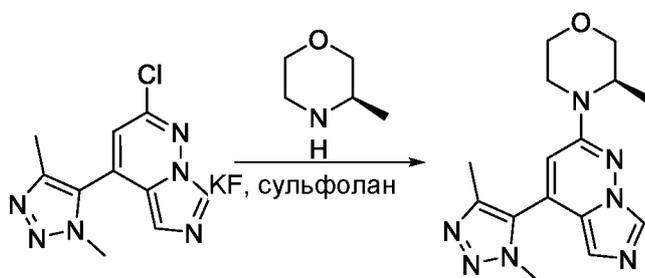
В раствор *n*-BuLi (2,5 М в THF; 27,7 мл; 69,19 ммоль) в THF (300 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор 1,4-диметил-1H-1,2,3-триазола (5,60 г; 57,66 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли хлорид трибутилолова (17,2 мл; 63,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл), затем дважды экстрагировали EA (100 мл \times 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (17,0 г; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 5-{2-Хлоримидazo[1,5-b]пиридазин-4-ил}-1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол



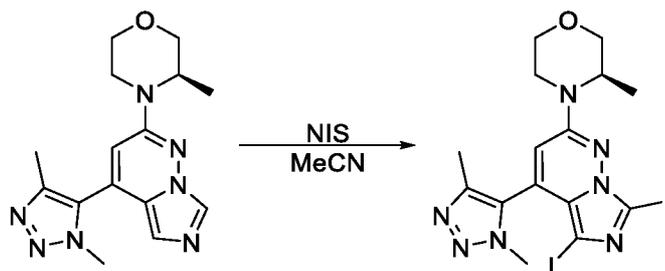
В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-*b*]пиридазина (1 г; 5,32 ммоль) и 1,4-диметил-5-(трибутилстаннил)-1Н-1,2,3-триазола (3,1 г; 7,98 ммоль) в DMSO (40 мл) добавляли CuI (0,1 г; 0,53 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,37 г; 0,53 ммоль) и DIPEA (2,2 мл; 13,30 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (PE:EA, 3:1) с получением требуемого продукта (320 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 249 [M+H]⁺.

Стадия 3. (3R)-4-[4-(Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор 5-{2-хлоримидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазола (320 мг; 1,29 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (520,6 мг; 5,15 ммоль) в сульфолане (3 мл) добавляли KF (224,2 мг; 3,86 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 8 часов в герметичной пробирке. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeCN в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (134 мг; выход: 33%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 314 [M+H]⁺.

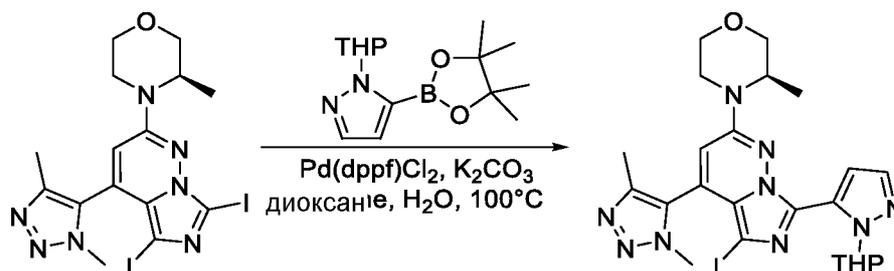
Стадия 4. (3R)-4-[4-(Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5,7-дийодимидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин (134 мг; 0,43 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли NIS (384,8 мг; 1,71

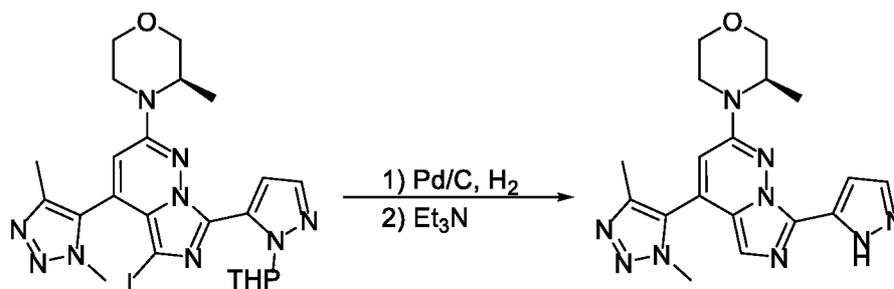
ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь гасили насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем экстрагировали ЕА (50 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 20:1) с получением требуемого продукта (209 мг; выход: 86%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5,7-дийодидамидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (195,0 мг; 0,35 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (144,0 мг; 0,52 ммоль) в соразтворителях диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (48,4 мг; 0,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (337,3 мг; 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (66 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин

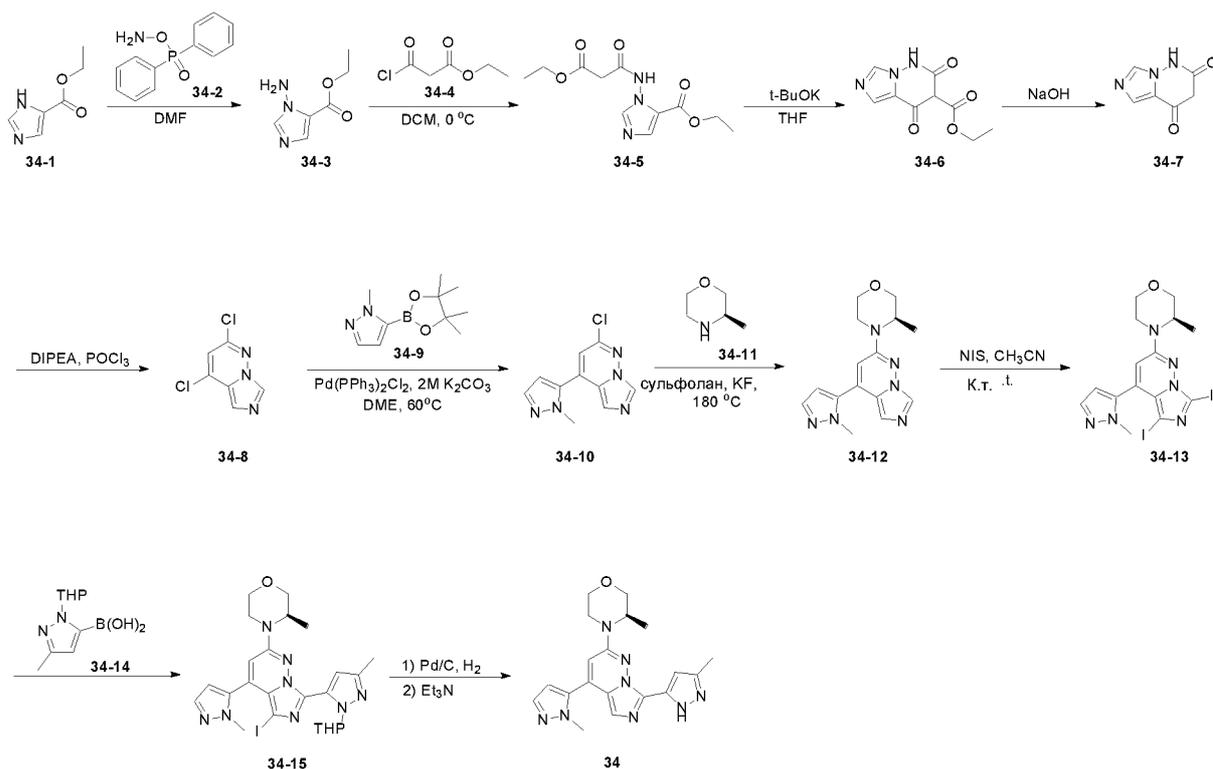


В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (66 мг; 0,11 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли Pd/C (10%; 10 мг). Смесь перемешивали при комнатной

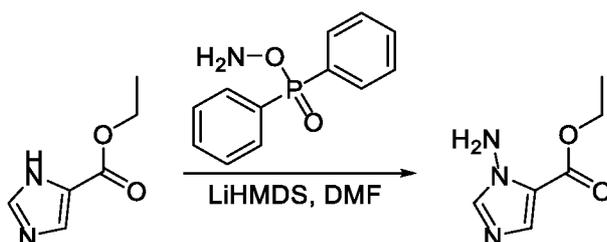
температуре в течение ночи в атмосфере водорода. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение еще 2 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (5,8 мг; выход: 13%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 380 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.41 (br, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.37 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4.04-3.99 (m, 4H), 3.93 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.72 (dd, J=11,4, 2,6 Гц, 1H), 3.56 (dd, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 34

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

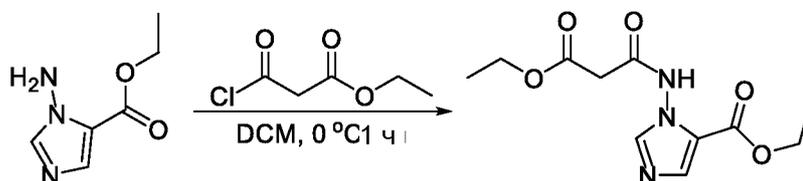


Стадия 1. Этил-1-амино-1H-имидазол-5-карбоксилат



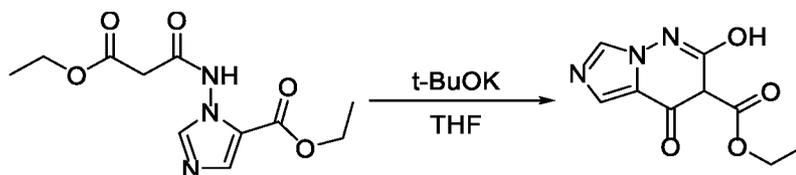
В раствор этил-1H-имидазол-5-карбоксилата (25 г; 178 ммоль) в DMF (200 мл) при 0°C по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF; 196 мл; 196 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем порциями добавляли аминодифенилфосфинат (50 г; 214 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили H₂O (200 мл), затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли EA (500 мл), затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EA (200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:MeOH, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (14 г; выход: 50,6%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 156,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Этил-1-(3-этокси-3-оксопропаноамидо)-1H-имидазол-5-карбоксилат



В раствор этил-1-амино-1H-имидазол-5-карбоксилата (14 г; 90,2 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C по каплям добавляли этил-3-хлор-3-оксопропаноат (15,1 мл; 117 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали DCM (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:MeOH, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (24 г; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 270,3 [M+H]⁺.

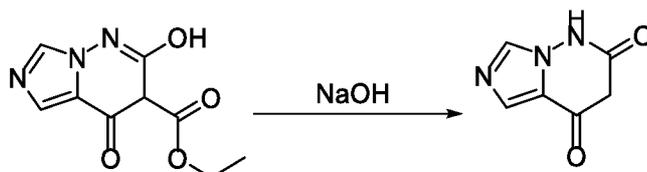
Стадия 3. Этил-2-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилат



В суспензию этил-1-(3-этокси-3-оксопропаноамидо)-1H-имидазол-5-карбоксилата (24 г; 89,1 ммоль) в THF (300 мл) при 0°C порциями добавляли t-BuOK (30 г; 267,0 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. pH реакционной смеси доводили до значения 2 посредством добавления 6 M водного раствора

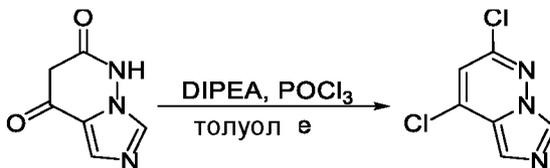
HCl, затем концентрировали досуха. Остаток суспендировали в сорастворителях DCM и MeOH (2:1, об./об., 200 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали DCM и MeOH (2:1, об./об., 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (16 г). ЖХМС (ЭРИ): m/z 224,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Имидазо[1,5-b]пиридазин-2,4(1H,3H)-дион



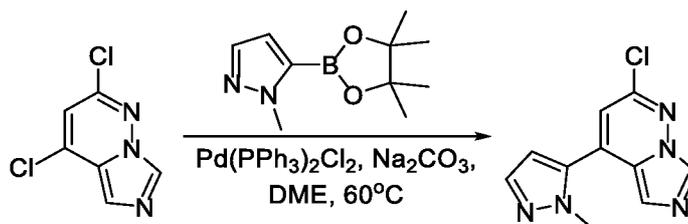
Смесь этил-2-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилата (16 г; 71,7 ммоль) в водном растворе NaOH (4 М; 120 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры pH смеси довели до значения 2 посредством добавления 6 М водного раствора HCl, затем фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали ледяной водой (50 мл×2), затем концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (8 г; выход: 59%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 152 $[M+H]^+$.

Стадия 5. 2,4-Дихлоримидазо[1,5-b]пиридазин



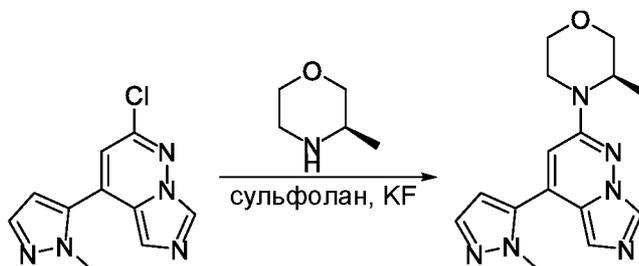
В раствор имидазо[1,5-b]пиридазин-2,4(1H,3H)-диона (8 г; 52,9 ммоль) в DIPEA (13,66 г; 106 ммоль) в толуоле (80 мл) при 0°C по каплям добавляли POCl₃ (19,7 мл; 212 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли EA (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (7,2 г; выход: 72%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 188/190 $[M+H]^+$.

Стадия 6. 2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин



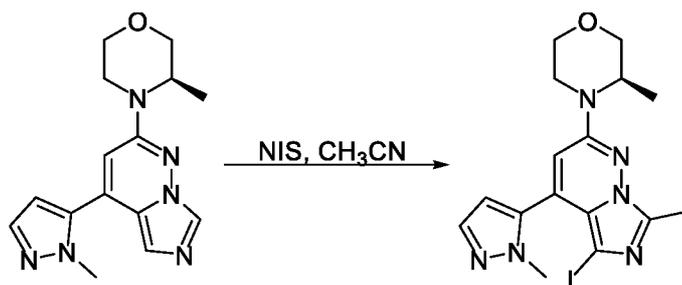
В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-*b*]пиридазина (1 г; 5,32 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,44 г; 6,91 ммоль) в DME (20 мл) добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,83 г; 1,06 ммоль) и Na₂CO₃ (2 М в H₂O; 5,32 мл; 10,64 ммоль). Реакционную смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при 60°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (500 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ) (*m/z*): 234 [M+H]⁺.

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



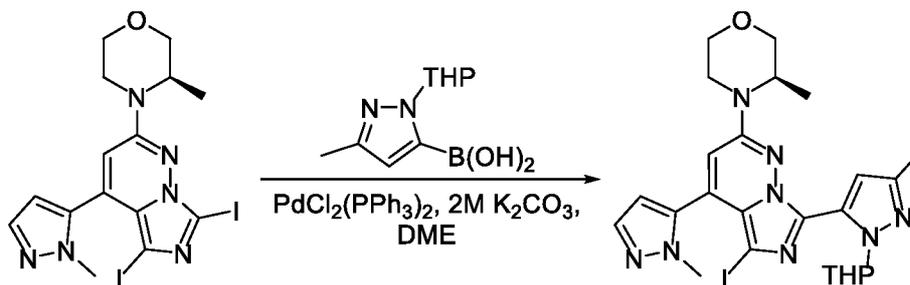
В раствор 2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазина (1 г; 4,28 ммоль) в сульфолане (20 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (1,30 г; 12,839 ммоль) и KF (0,75 г; 12,839 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 8 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (330 мг; выход: 26%). ЖХМС (ЭРИ) (*m/z*): 299 [M+H]⁺.

Стадия 8. (3R)-4-[5,7-Дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



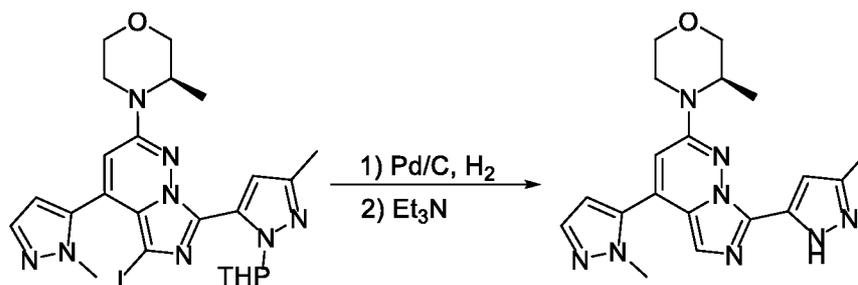
В раствор (3R)-3-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]морфолина (230 мг; 0,77 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли NIS (520,3 мг; 2,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (340 мг; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 551 [M+H]⁺.

Стадия 10. (3R)-4-(5-Йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5,7-дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (200 мг; 0,36 ммоль) и [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (152 мг; 0,72 ммоль) в DME (6 мл) добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (51 мг; 0,07 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 M в H₂O; 0,45 мл; 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (134 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 589 [M+H]⁺.

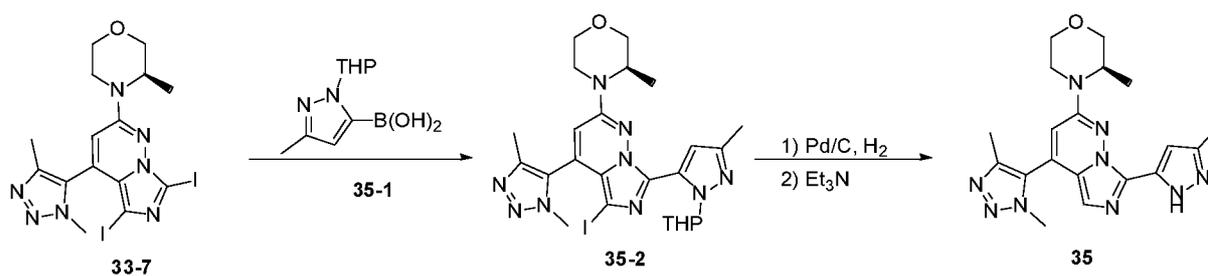
Стадия 11. (R)-3-Метил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



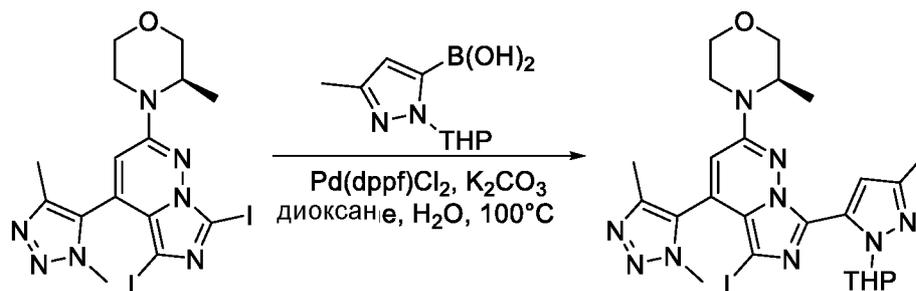
В раствор (3R)-4-{5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-3-метилморфолина (134 мг; 0,22 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (10%; 20 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение еще 2 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 11%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 379 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 7.65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.39 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3.75 (dt, J=11,5, 7,0 Гц, 2H), 3.58 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 35

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

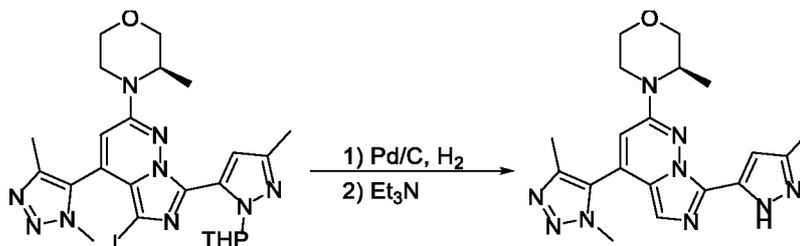


Стадия 1. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5,7-дидиимидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (276 мг; 0,49 ммоль) и [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (307,7 мг; 1,47 ммоль) в сорастворителях диоксане (20 мл) и H₂O (2 мл) добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (68,56 мг; 0,10 ммоль) и Cs₂CO₃ (636,5 мг; 1,95 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (82 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 604 [M+H]⁺.

Стадия 2. (3R)-4-(4-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин

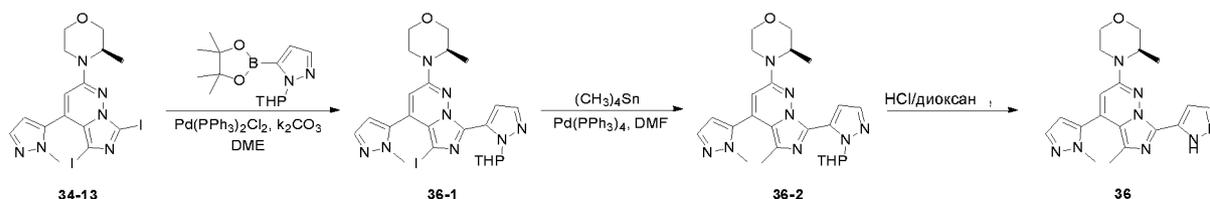


В раствор (3R)-4-(4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (60 мг; 0,1 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли Pd/C (10%; 6 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение еще 2 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 394 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.29 (s, 1H),

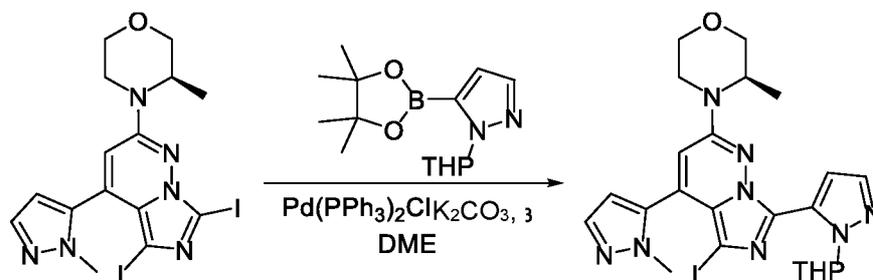
7.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.35 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4.05-3.98 (m, 4H), 3.93 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3.74 (dt, J=11,6, 7,0 Гц, 2H), 3.57 (td, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3.27 (dd, J=12,9, 3,6 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 36

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

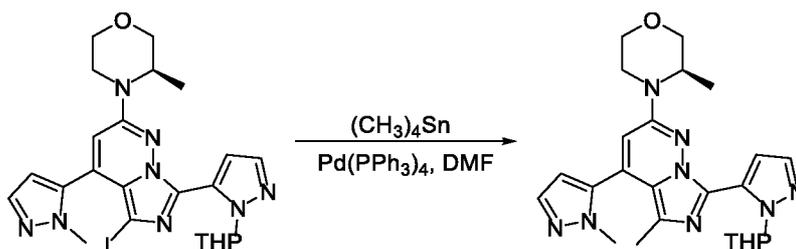


Стадия 1. (3R)-4-(5-Йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



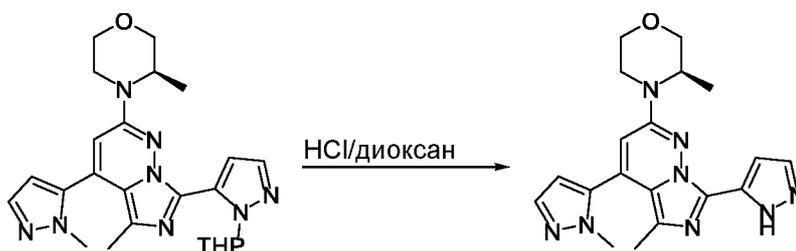
В раствор (R)-4-(5,7-дйод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (300 мг; 0,55 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (303,4 мг; 1,09 ммоль) в DME (8 мл) добавляли K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,82 мл; 1,64 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (42,4 мг; 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (120 мг; выход: 38%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 575 $[M+H]^+$.

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



В раствор (3R)-4-(5-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (120 мг; 0,21 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли тетраметилолово (0,15 мл; 1,05 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (24,1 мг; 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; выход: 83%). ЖХМС (ЭРИ) (*m/z*): 463 [M+H]⁺.

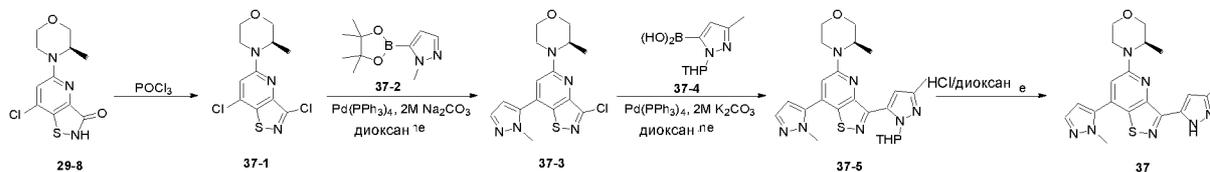
Стадия 3. (R)-3-Метил-4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)морфолин



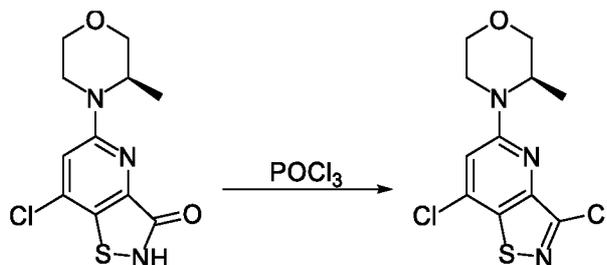
В раствор (3R)-3-метил-4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-морфолина (80 мг; 0,17 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 379 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.46 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.10 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.34 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3.99 (dd, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 3.89 (d, J= 13,2 Гц, 1H), 3.75 (d, J=9,7 Гц, 4H), 3.69 (dd, J=11,4, 2,7 Гц, 1H), 3.55 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.25 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.24 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 37

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

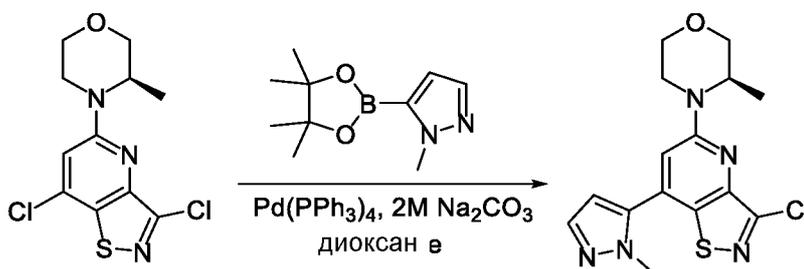


Стадия 1. (R)-4-(3,7-Дихлоризотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь 7-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2H,3H-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-3-она (90 мг; 0,32 ммоль) и POCl₃ (0,88 мл; 9,45 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (30 мл), затем вливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 63%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 304/306 [M+H]⁺.

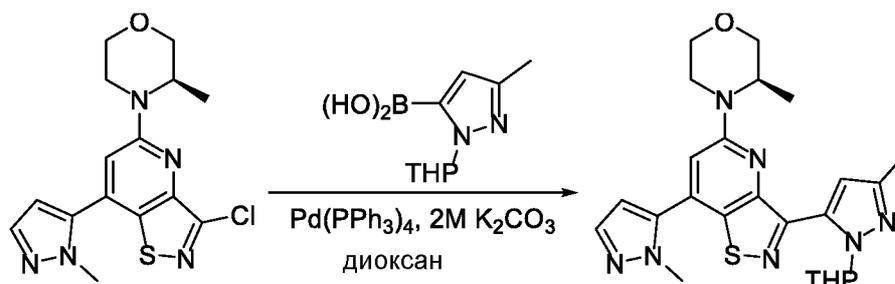
Стадия 2. (R)-4-(3-Хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (50 мг; 0,16 ммоль) и 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (68,4 мг; 0,33 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (38,0 мг; 0,03 ммоль) и Na₂CO₃ (2 М в H₂O; 0,16 мл; 0,33 ммоль). Смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли

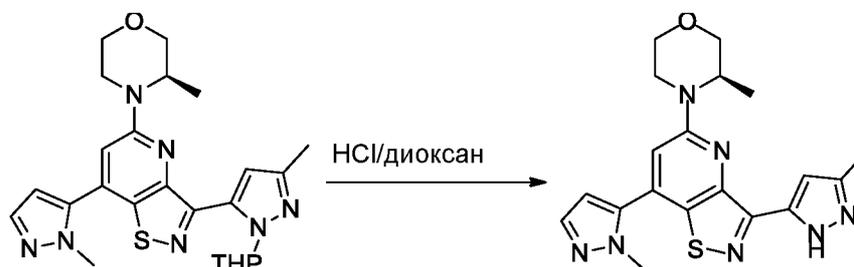
DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 17%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В раствор (3R)-4-[3-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (10 мг; 0,03 ммоль) и 3-метил-1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (16,7 мг; 0,06 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,30 мг; 0,003 ммоль) и K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,03 мл; 0,06 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1, об./об.) с получением требуемого продукта (3 мг; выход: 22%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин

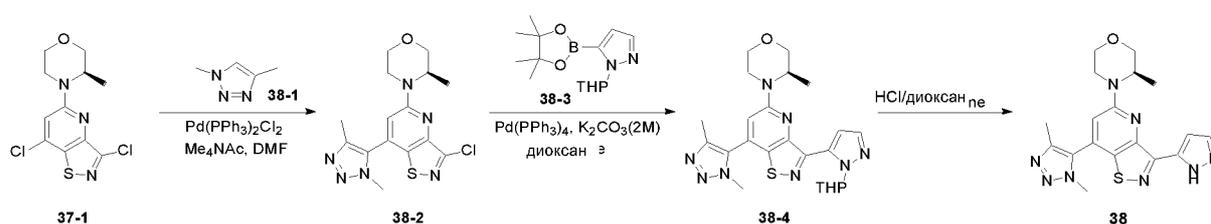


В раствор (3R)-3-метил-4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил} морфолина (3 мг; 0,006 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток

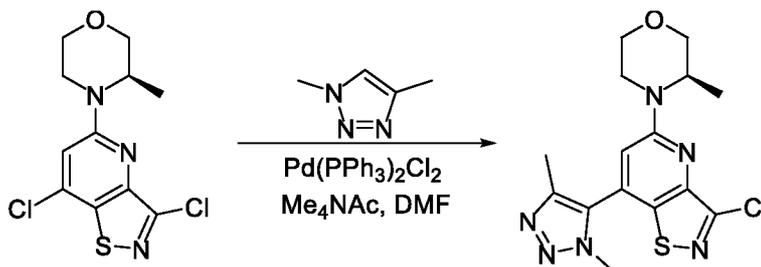
очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (1 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 396 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4.57 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4.19 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4.05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.73 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3.59 (dd, J=11,6, 8,9 Гц, 2H), 3.24 (d, J=3,5 Гц, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,6 Гц, 4H).

Пример 38

Синтез (R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина

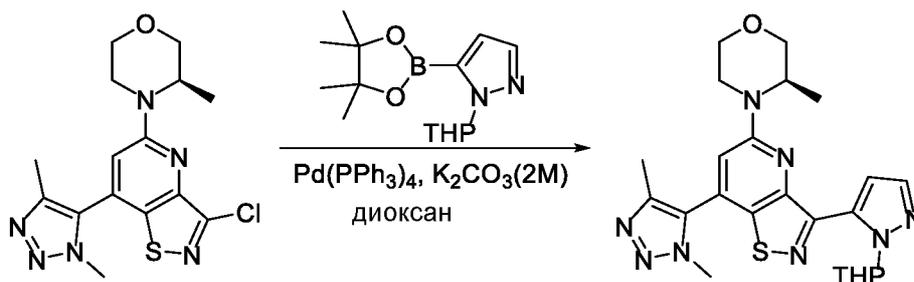


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло-[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



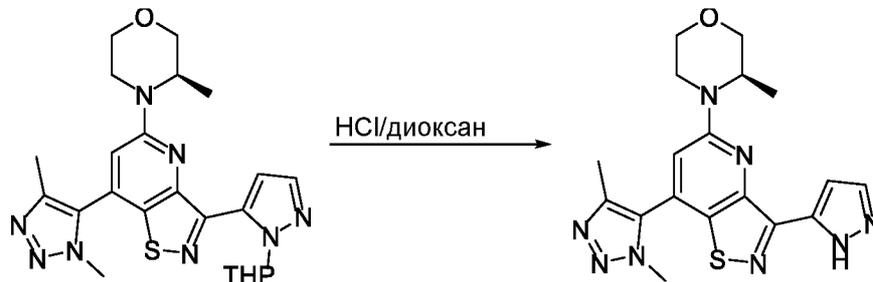
В раствор (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (70 мг; 0,23 ммоль), 1,4-диметил-1H-1,2,3-триазола (112 мг; 1,15 ммоль) и Me₄Nac (81 мг; 0,69 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 мг; 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 6 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (45 мг; выход: 54%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 365 [M+H]⁺.

Стадия 2. (3R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3-хлор-7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (45 мг; 0,12 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (69 мг; 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,19 мл; 0,37 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг; 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (22 мг; выход: 37%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 481 $[M+H]^+$.

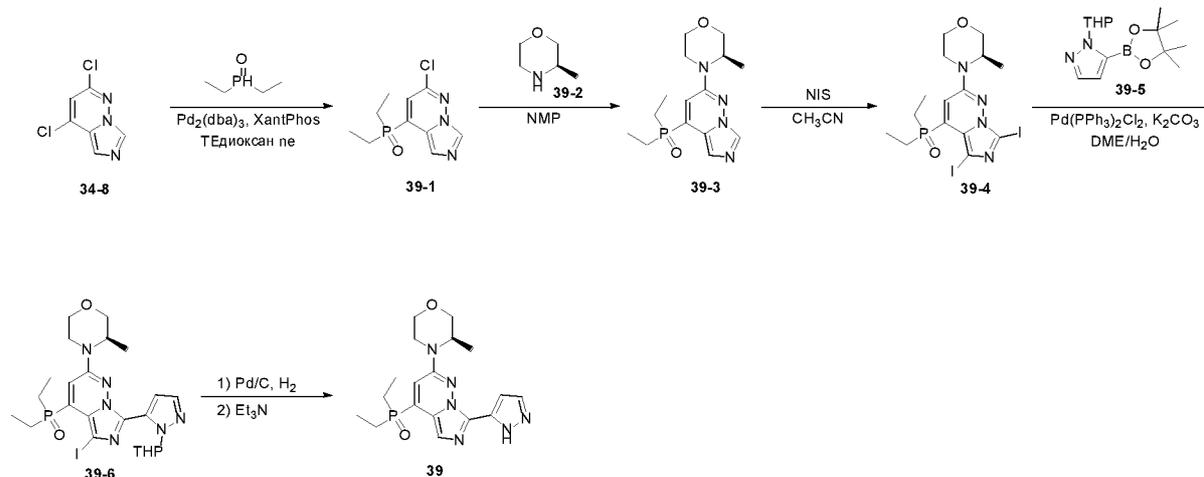
Стадия 3. (R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



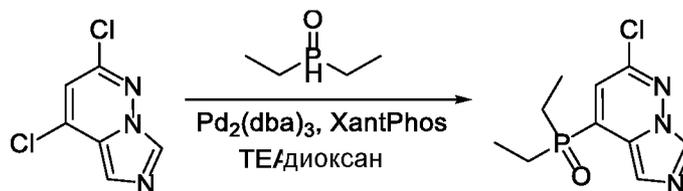
В раствор (3R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (22 мг; 0,05 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (2,5 мг; выход: 14%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 397.5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.53 (d, $J=176,0$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J=88,5$ Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4.56 (dd, $J=11,6, 6,3$ Гц, 1H), 4.20 (dt, $J=13,4, 5,9$ Гц, 1H), 4.05 (dd, $J=12,1, 2,6$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,5, 2,7$ Гц, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.27 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 39

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

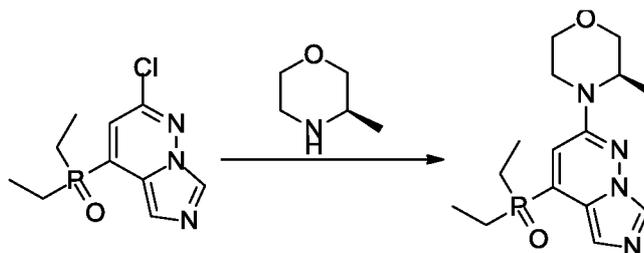


Стадия 1. 2-Хлор-4-(диэтилфосфорил)имидазо[1,5-b]пиридазин



В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-b]пиридазина (500 мг; 2,66 ммоль) и (этилфосфоноил)этана (338,6 мг; 3,19 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (243,5 мг; 0,27 ммоль), XantPhos (9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен) (153,9 мг; 0,27 ммоль) и TEA (0,74 мл; 5,34 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (560 мг; выход: 82%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

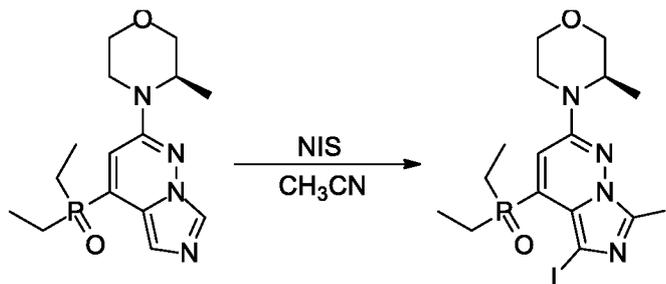
Стадия 2. (3R)-4-[4-(Диэтилфосфорил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор 2-хлор-4-(диэтилфосфорил)имидазо[1,5-b]пиридазина (560 мг; 2,17 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (659,5 мг; 6,52 ммоль). Смесь

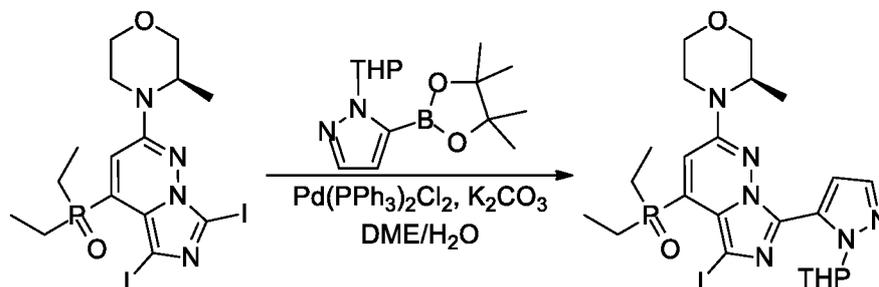
перемешивали при 120°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 21%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 323 [M+H]⁺.

Стадия 3. (3R)-4-[4-(Диэтилфосфорил)-5,7-дийодимидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диэтилфосфорил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (150 мг; 0,47 ммоль) в MeCN (15 мл) порциями добавляли NIS (523,5 мг; 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (180 мг; выход: 67%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 575 [M+H]⁺.

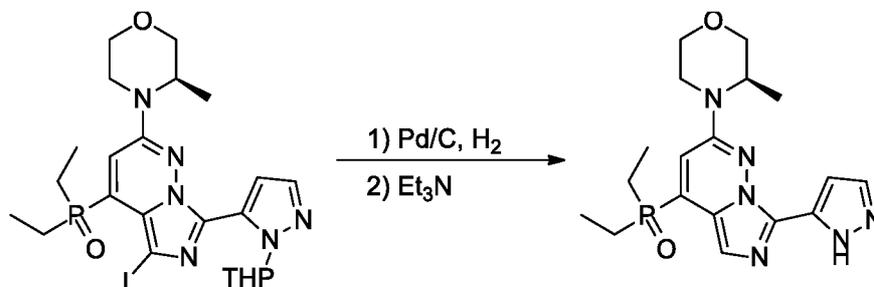
Стадия 4. (3R)-4-[4-(Диэтилфосфорил)-5-йод-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диэтилфосфорил)-5,7-дийодимидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (180 мг; 0,31 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (130,8 мг; 0,47 ммоль) в сорастворителях DME (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли K₂CO₃ (130,0 мг; 0,94 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22,0 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (120 мг; выход: 64%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 599 [M+H]⁺.

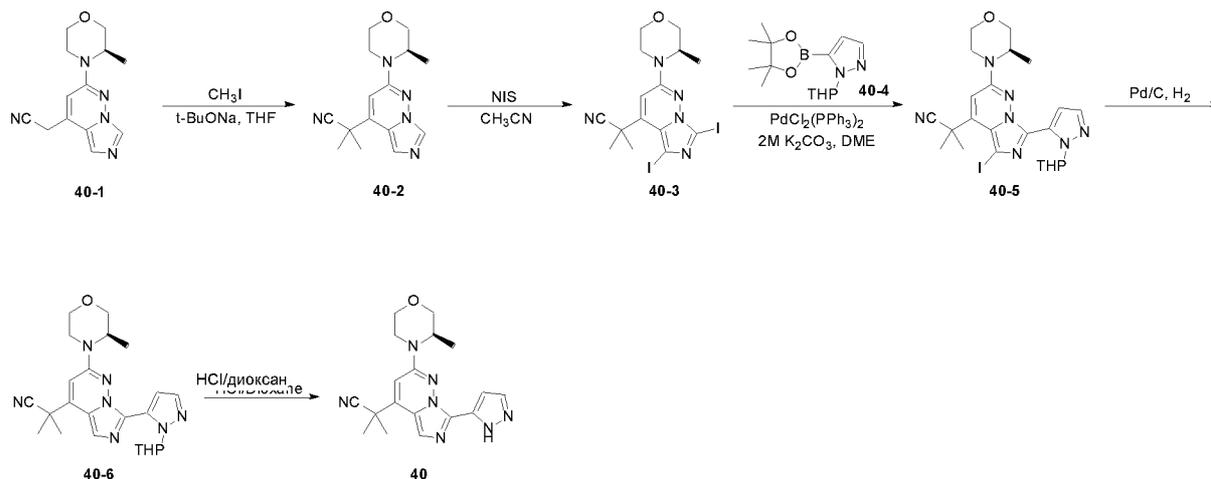
Стадия 5. (3R)-4-[4-(Диэтилфосфорил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



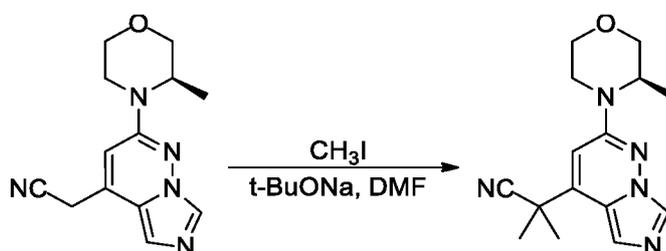
В раствор (3R)-4-[4-(диэтилфосфорил)-5-йод-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (120 мг; 0,20 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли Pd/C (10%; 20 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H₂. В вышеуказанный раствор добавляли каплю Et₃N, затем полученную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 дополнительных часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 389 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.04 (d, J=13,9 Гц, 1H), 4.35 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,2, 2,9 Гц, 1H), 3.88 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3.75 (dt, J=11,6, 6,9 Гц, 2H), 3.56 (dt, J=13,2, 9,9 Гц, 1H), 3.28 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2.34-1.95 (m, 4H), 1.24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1.03 (dt, J=17,3, 7,6 Гц, 6H).

Пример 40

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

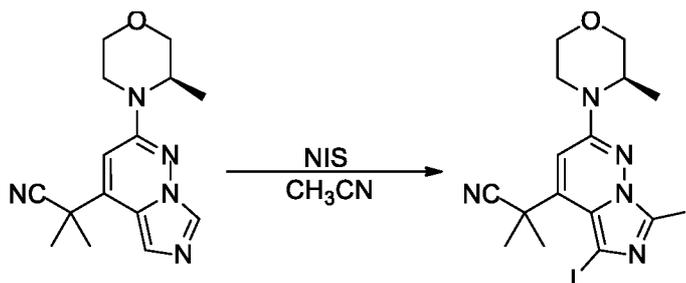


Стадия 1. (R)-2-Метил-2-(2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)пропаннитрил



В раствор 2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}ацетонитрила (100 мг; 0,39 ммоль) и *t*-BuONa (96 мг; 0,77 ммоль) в безводном THF (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор CH₃I (110 мг; 0,77 ммоль) в безводном THF (1 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 286 [M+H]⁺.

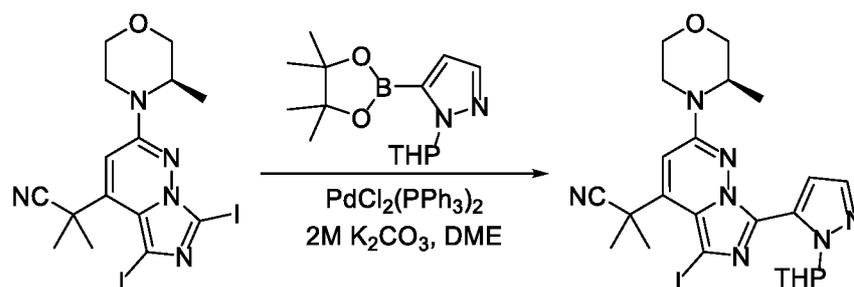
Стадия 2. (R)-2-(5,7-Дийод-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-2-метилпропаннитрил



Смесь 2-метил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}пропаннитрила (85 мг; 0,29 ммоль) и NIS (268 мг; 1,19 ммоль) в MeCN (4 мл)

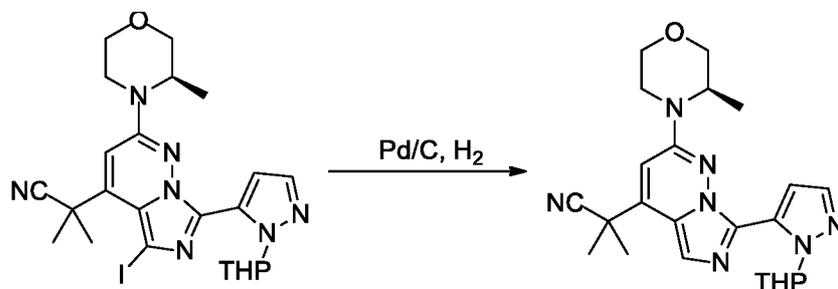
перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (91 мг; выход: 56%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 2-(5-Йод-2-((R)-3-метилморфолино)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)-2-метилпропаннитрил



В раствор 2-{5,7-дйод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил}-2-метилпропаннитрила (45 мг; 0,08 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (35 мг; 0,12 ммоль) в DME (3 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11 мг; 0,02 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 M в H_2O ; 0,12 мл; 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (15 мг; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

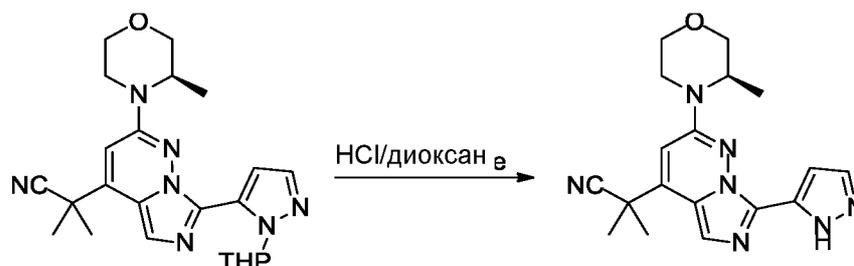
Стадия 4. 2-Метил-2-(2-((R)-3-метилморфолино)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)пропаннитрил



Смесь 2-{5-йод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}-2-метилпропаннитрила (85 мг; 0,15 ммоль) и Pd/C (10%; 40 мг) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере H_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие

завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 60%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 436 $[M+H]^+$.

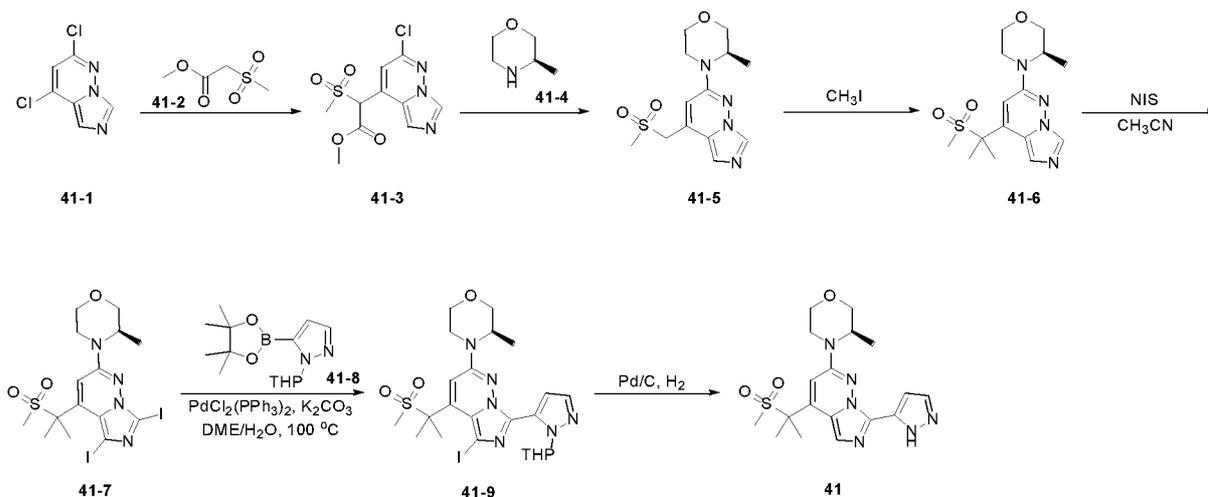
Стадия 5. (R)-2-Метил-2-(2-(3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)пропаннитрил



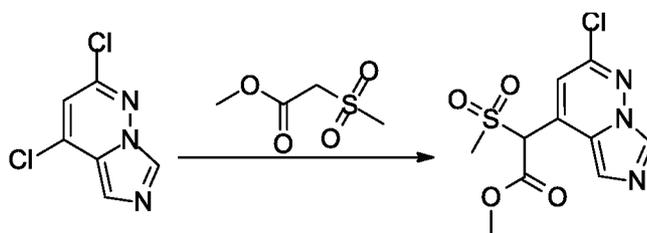
Смесь 2-метил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}пропаннитрила (40 мг; 0,09 ммоль) в растворе HCl (4,0 М в диоксане; 3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 61%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 352 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.10 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.35 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,3, 3,1 Гц, 1H), 3.86 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.71 (dd, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 3.56 (td, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.29 (d, J=3,6 Гц, 1H), 1.88 (d, J=1,2 Гц, 6H), 1.25 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 41

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

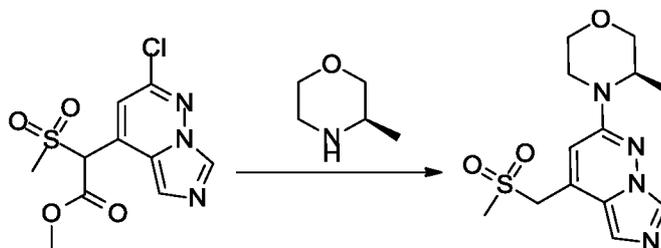


Стадия 1. Метил-2-{2-хлоримидазо[1,5-в]пиридазин-4-ил}-2-метансульфонилацетат



В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-в]пиридазина (1 г; 5,32 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли метил-2-метансульфонилацетат (1,21 г; 7,98 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,47 г; 10,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (755 мг; выход: 47%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

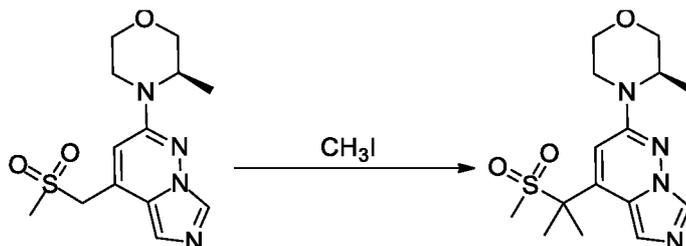
Стадия 2. (3R)-4-[4-(Метансульфонилметил)имидазо[1,5-в]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор метил-2-{2-хлоримидазо[1,5-в]пиридазин-4-ил}-2-метансульфонилацетата (755 мг; 2,49 ммоль) в сульфолане (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (754 мг; 7,46 ммоль) и KF (432 мг; 7,46 ммоль). Смесь перемешивали при

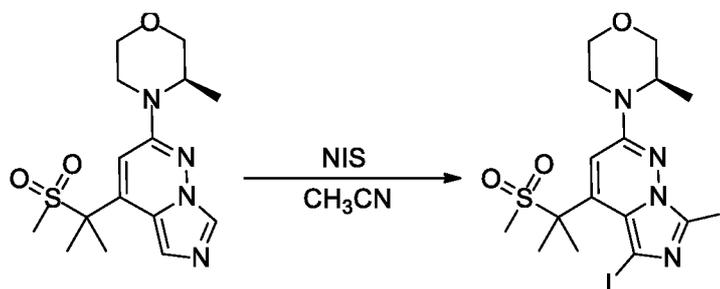
180°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (490 мг; выход: 64%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 311 [M+H]⁺.

Стадия 3. (3R)-4-[4-(2-Метансульфонилпропан-2-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(метансульфонилметил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (300 мг; 0,97 ммоль) в THF (9 мл) добавляли йодметан (0,24 мл; 3,87 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (371,5 мг; 3,87 ммоль). Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (210 мг; выход: 64%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 339 [M+H]⁺.

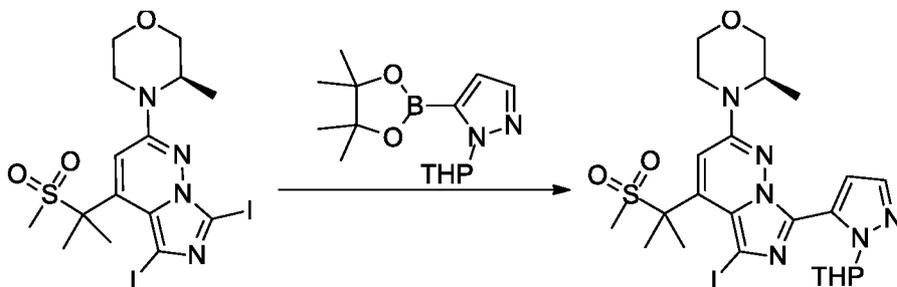
Стадия 4. (3R)-4-[5,7-Дийод-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (210 мг; 0,62 ммоль) в CH₃CN (20 мл) порциями добавляли NIS (107 мг; 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток

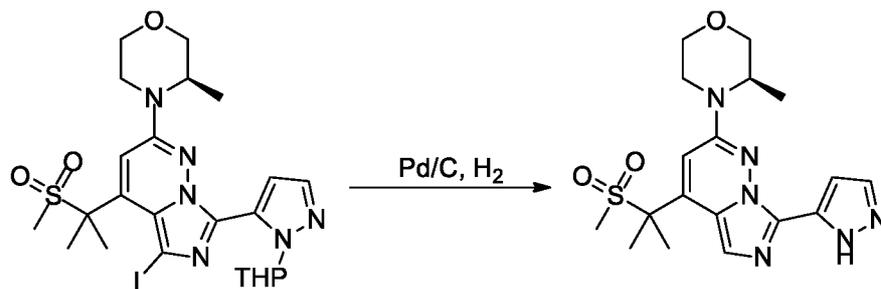
очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 14%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 591 $[M+H]^+$.

Стадия 5. (3R)-4-[5-Йод-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5,7-дийод-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (80 мг; 0,14 ммоль) в DME (5 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (76 мг; 0,27 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (19 мг; 0,03 ммоль) и K_2CO_3 (56 мг; 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (42 мг; выход: 51%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 615 $[M+H]^+$.

Стадия 6. (3R)-4-[4-(2-Метансульфонилпропан-2-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин

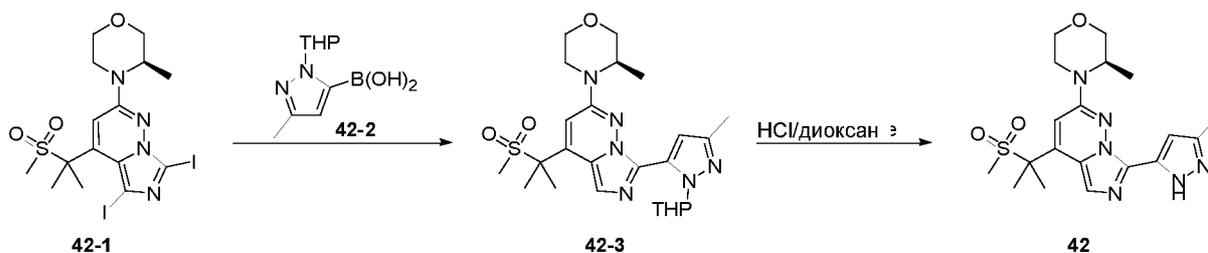


В раствор (3R)-4-[5-йод-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (42 мг; 0,07 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (10%; 40 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (2,5 мг; выход: 9%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 405 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.29 (d, $J=159,7$ Гц, 1H), 7.68

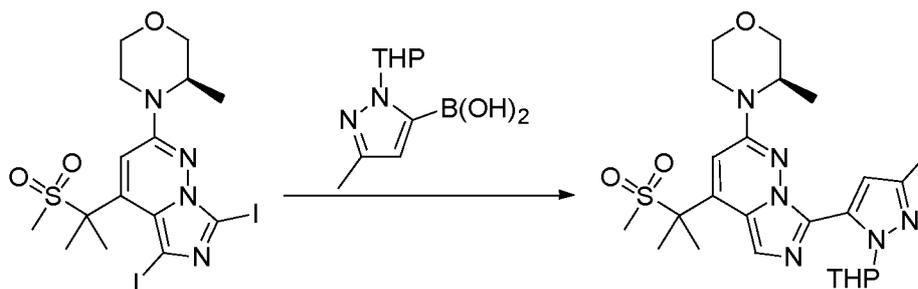
(d, $J=29,9$ Гц, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.02 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3.91-3.59 (m, 3H), 3.57 (dt, $J=11,7, 5,9$ Гц, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.92 (t, $J=7,6$ Гц, 6H), 1.23 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 42

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

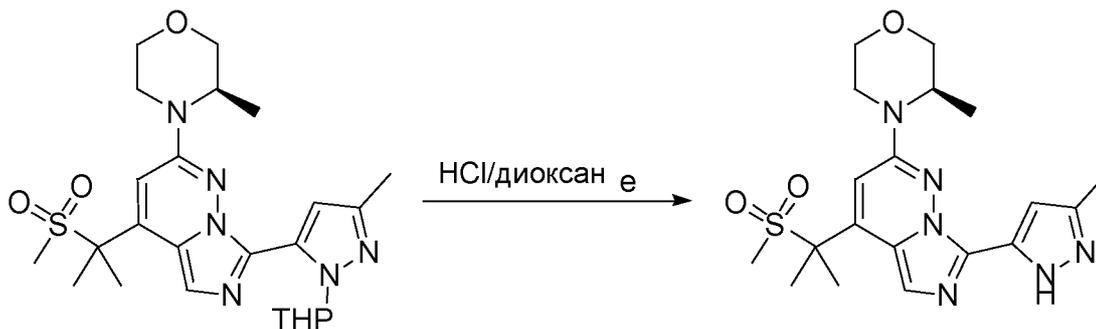


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-морфолин



В раствор (R)-4-(5,7-дйод-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,17 ммоль) в DME (20 мл) добавляли (3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (71 мг; 0,34 ммоль), K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,25 мл; 0,51 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II) (13 мг; 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (30 мг; выход: 35%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 503 $[M+H]^+$.

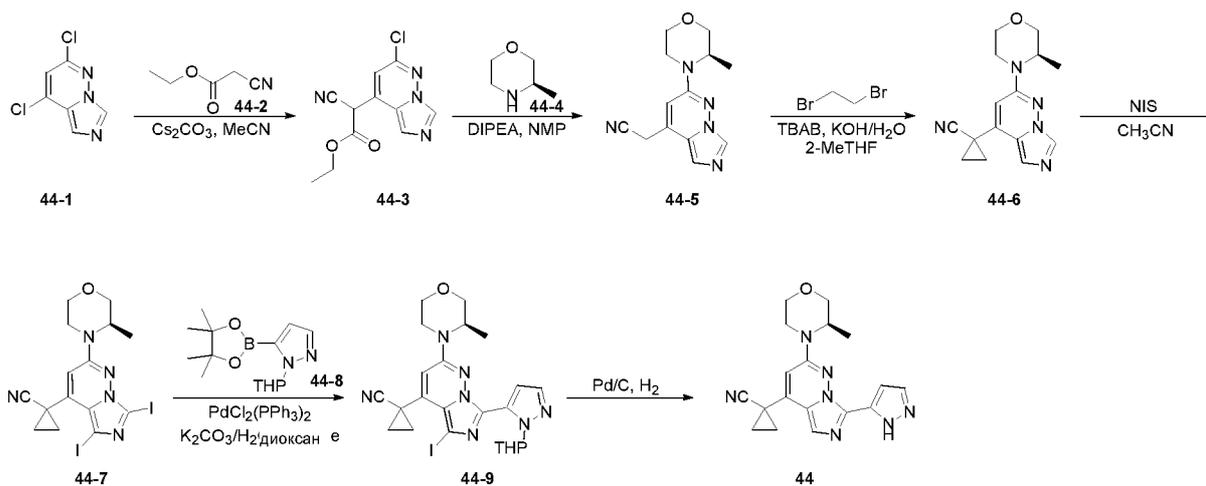
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



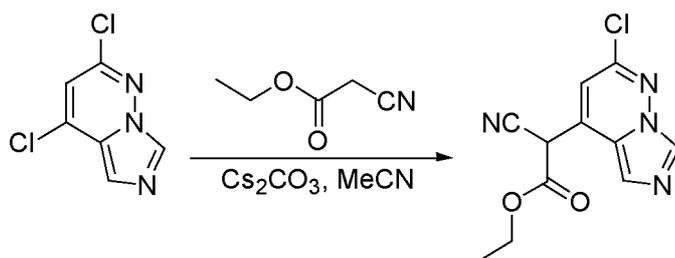
Раствор (3R)-3-метил-4-(7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина (30 мг; 0,06 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (7 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 419 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.34 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4.02 (dd, J=11,4, 3,1 Гц, 1H), 3.85 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.58 (dd, J=11,8, 8,9 Гц, 1H), 3.24 (d, J=3,8 Гц, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (d, J=1,1 Гц, 6H), 1.23 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 44

Синтез (R)-1-(2-(3-метилморфино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрила

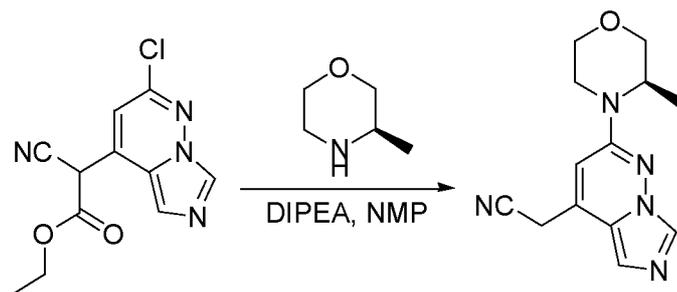


Стадия 1. Этил-2-(2-хлоримидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)-2-цианоацетат



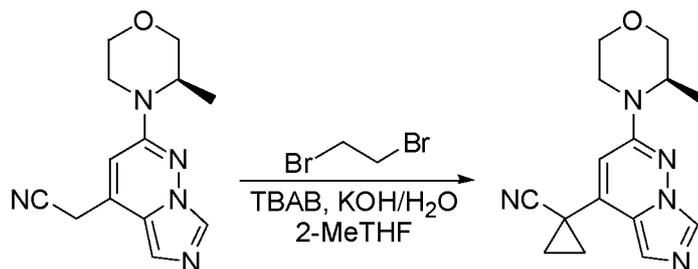
Смесь 2,4-дихлоримидазо[1,5-*b*]пиридазина (500 мг; 2,65 ммоль), этил-2-цианоацетата (453 мг; 40 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,74 г; 5,34 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (600 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-2-(2-(3-Метилморфолино)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-ацетонитрил



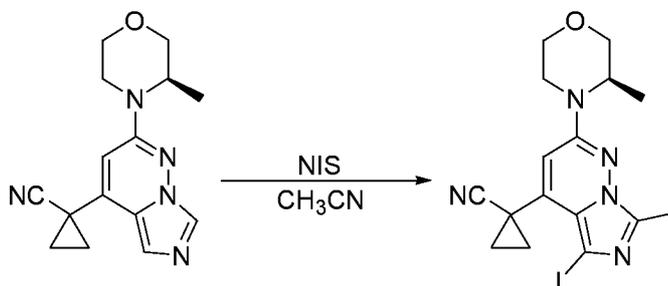
Смесь этил-2-{2-хлоримидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-2-цианоацетата (200 мг; 0,75 ммоль), (3R)-3-метилморфолина (306 мг; 3,02 ммоль) и DIPEA (390 мг; 3,02 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивали при 200°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 15:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. (R)-1-(2-(3-Метилморфолино)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-циклопропан-1-карбонитрил



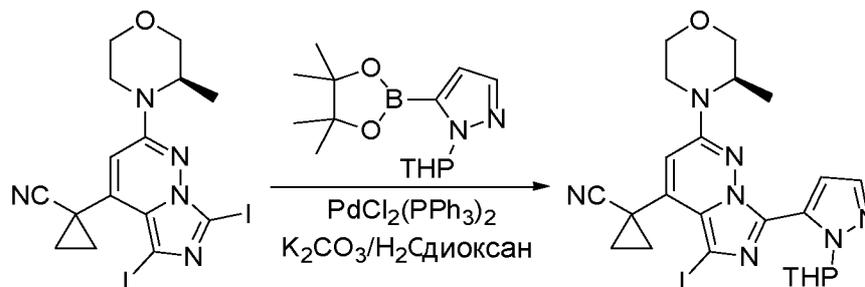
Смесь 2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}ацетонитрила (200 мг; 0,77 ммоль), 1,2-дибромэтана (580 мг; 3,08 ммоль), ТВАВ (50 мг; 0,15 ммоль) и KOH (10,0 М в H₂O; 1,5 мл; 15 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (180 мг; выход: 81%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 284 [M+H]⁺.

Стадия 4. (R)-1-(5,7-Дийод-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил



Смесь 1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}-циклопропан-1-карбонитрила (200 мг; 0,70 ммоль) и NIS (640 мг; 2,84 ммоль) в MeCN (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 536 [M+H]⁺.

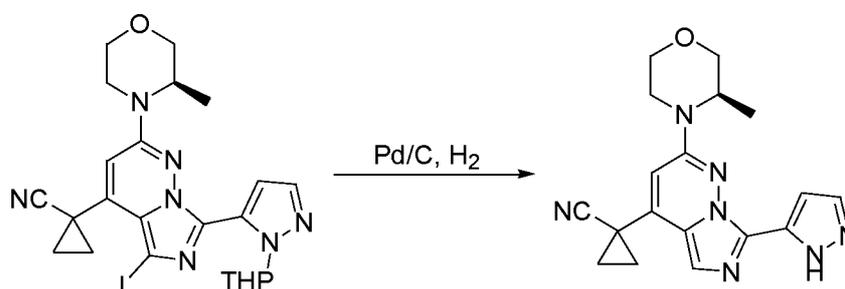
Стадия 5. 1-(5-Йод-2-((R)-3-метилморфолино)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил



В раствор 1-{5,7-дийод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил}-циклопропан-1-карбонитрила (100 мг; 0,18 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (104 мг; 0,37 ммоль) в DME (3 мл) добавляли

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (26 мг; 0,18 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 М в H_2O ; 0,28 мл; 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 47%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

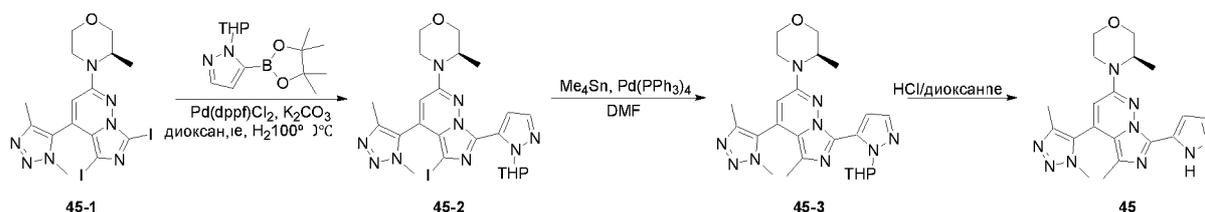
Стадия 6. (R)-1-(2-(3-Метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил



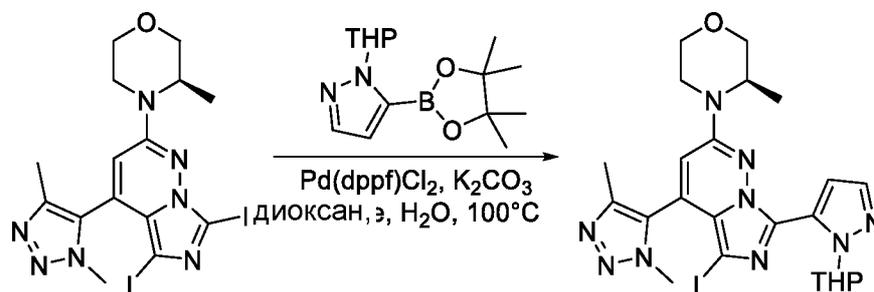
Смесь 1- $\{5\text{-йод-2-}[(3R)\text{-3-метилморфолин-4-ил}]\text{-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}\}$ циклопропан-1-карбонитрила (24 мг; 0,04 ммоль) и Pd/C (10%; 10 мг) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (8 мг; выход: 53%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.10 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J=11,3, 3,2$ Гц, 1H), 3.88 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.69 (dd, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3.55 (dd, $J=11,9, 2,8$ Гц, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.74 (dd, $J=8,4, 4,5$ Гц, 1H), 1.23 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 45

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

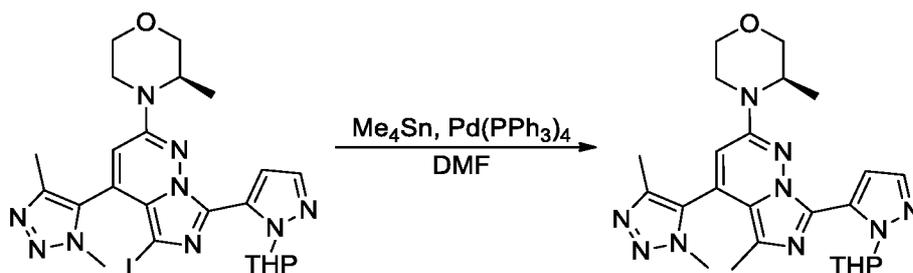


Стадия 1. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5,7-дийодидамидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (330 мг; 0,58 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (487 мг; 1,75 ммоль) в соразтворителях диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (43 мг; 0,06 ммоль) и Cs₂CO₃ (571 мг; 1,75 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (255 мг; выход: 74%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 590 [M+H]⁺.

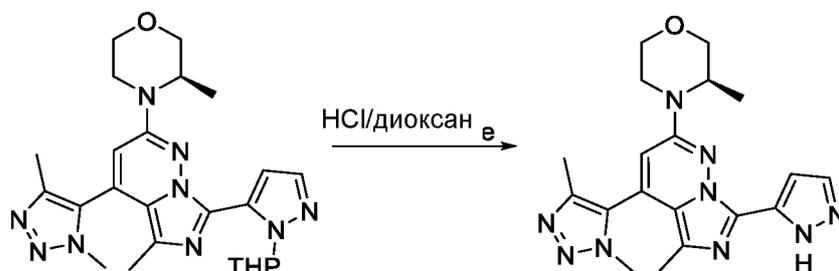
Стадия 2. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (120 мг; 0,20 ммоль) и тетраметилолова (0,14 мл; 1,02 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (46 мг; 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

(PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (84 мг; выход: 87%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 478 $[M+H]^+$.

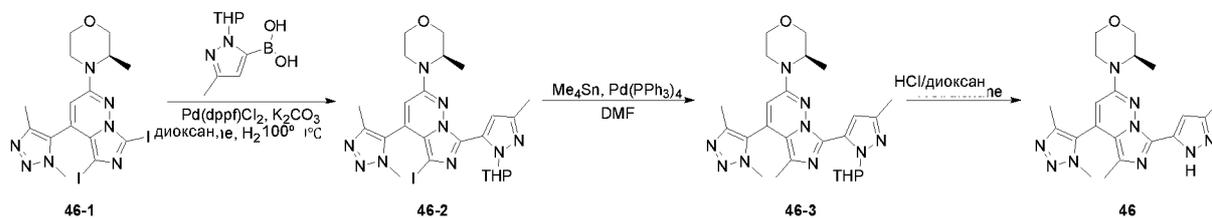
Стадия 3. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



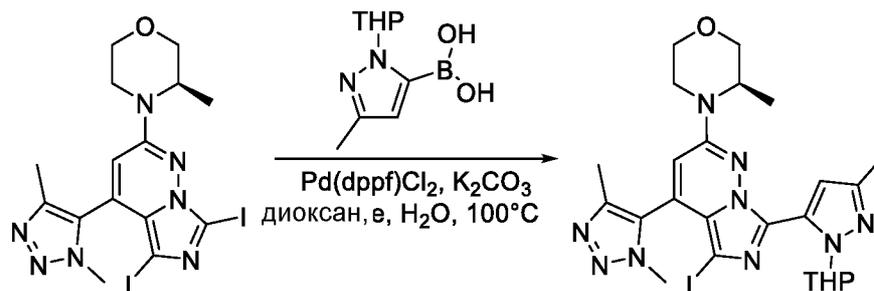
В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (84 мг; 0,18 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (16,5 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 394 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.44 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.32 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4.00 (dd, $J=11,9, 3,8$ Гц, 1H), 3.89 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3.76 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.70 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.56 (td, $J=11,8, 2,8$ Гц, 1H), 3.25 (dd, $J=12,8, 3,6$ Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 46

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

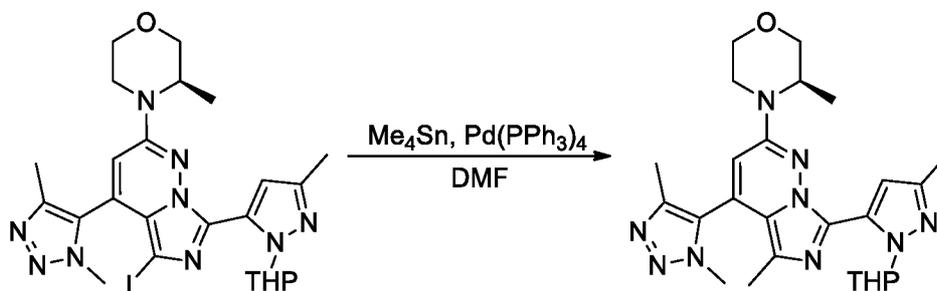


Стадия 1. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



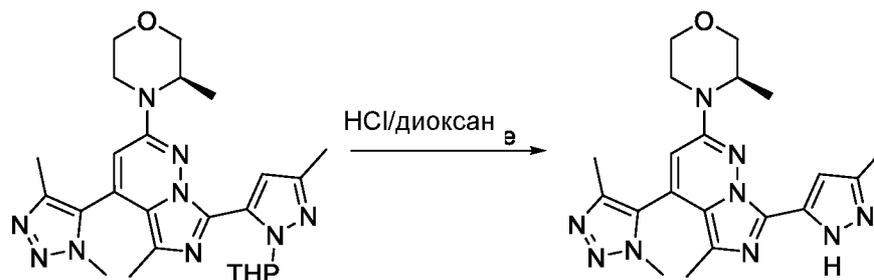
Смесь (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5,7-дийодимидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (276 мг; 0,49 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (308 мг; 1,47 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (69 мг; 0,10 ммоль) и Cs_2CO_3 (637 мг; 1,95 ммоль) в соразтворителях диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (82 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (25 мг; 0,04 ммоль), тетраметилолова (0,03 мл; 0,21 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,6 мг; 0,01 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (18 мг; выход: 88%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

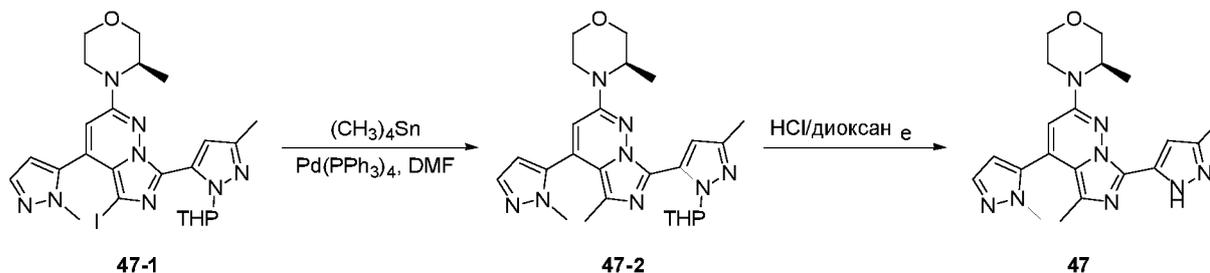
Стадия 3. (3R)-4-[4-(Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



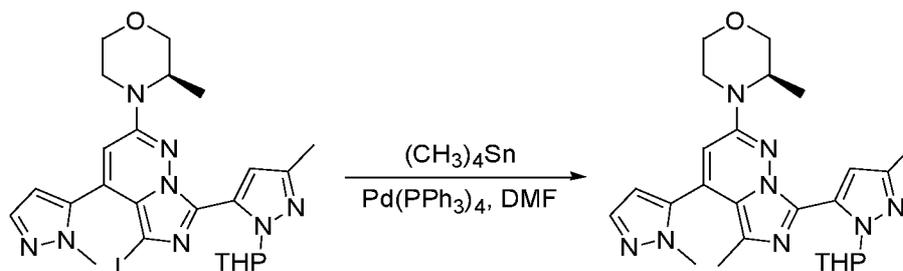
В раствор (3R)-4-[4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (18 мг; 0,04 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6,7 мг; выход: 45%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 408 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.86 (br, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.30 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 4H), 3.76 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.70 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.56 (dd, J=11,9, 9,3 Гц, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.25 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 47

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



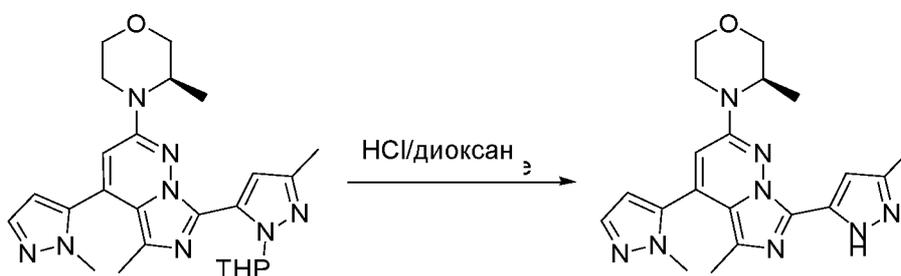
Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(5-метил-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-морфолин



В раствор (3R)-4-(5-йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолина (100

мг; 0,17 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли тетраметилстаннан (0,12 мл; 0,85 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39 мг; 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 61%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

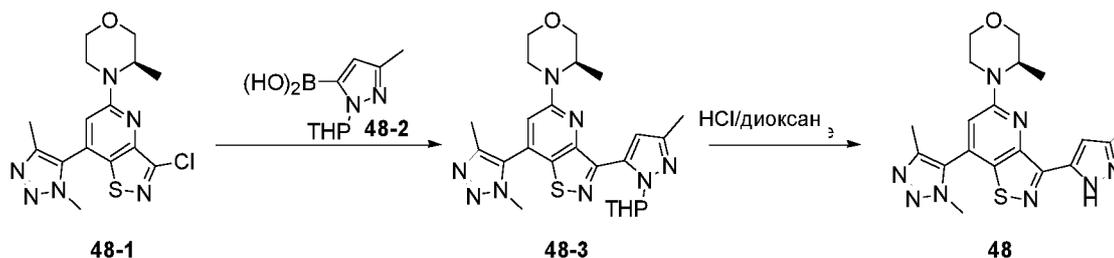
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолин



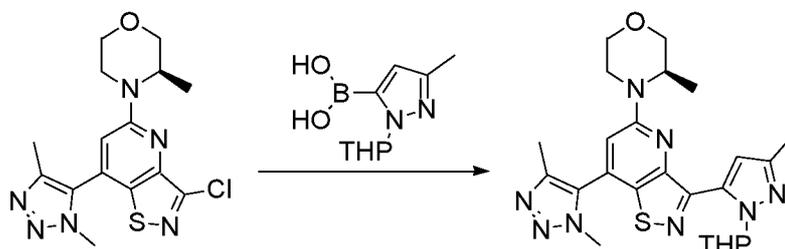
Раствор (3R)-3-метил-4-(5-метил-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)морфолина (50 мг; 0,11 ммоль) в растворе HCl (4 M в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% TFA) с получением требуемого продукта (12 мг; выход: 29%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.66 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.61 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4.44 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.71 (dd, $J=11,7, 2,8$ Гц, 1H), 3.56 (dd, $J=12,0, 9,2$ Гц, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 48

Синтез (R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина

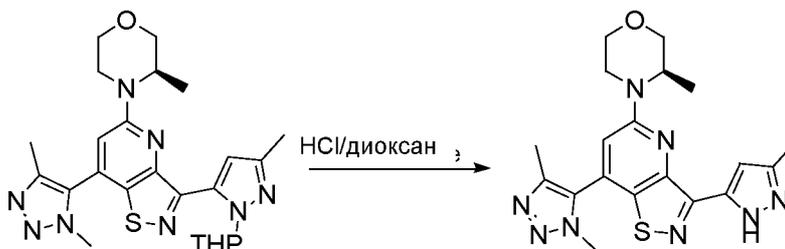


Стадия 1. (3R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В смесь (3R)-4-[3-хлор-7-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (15 мг; 0,04 ммоль) и [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (18 мг; 0,08 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,06 мл; 0,12 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг; 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 49%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 495 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин

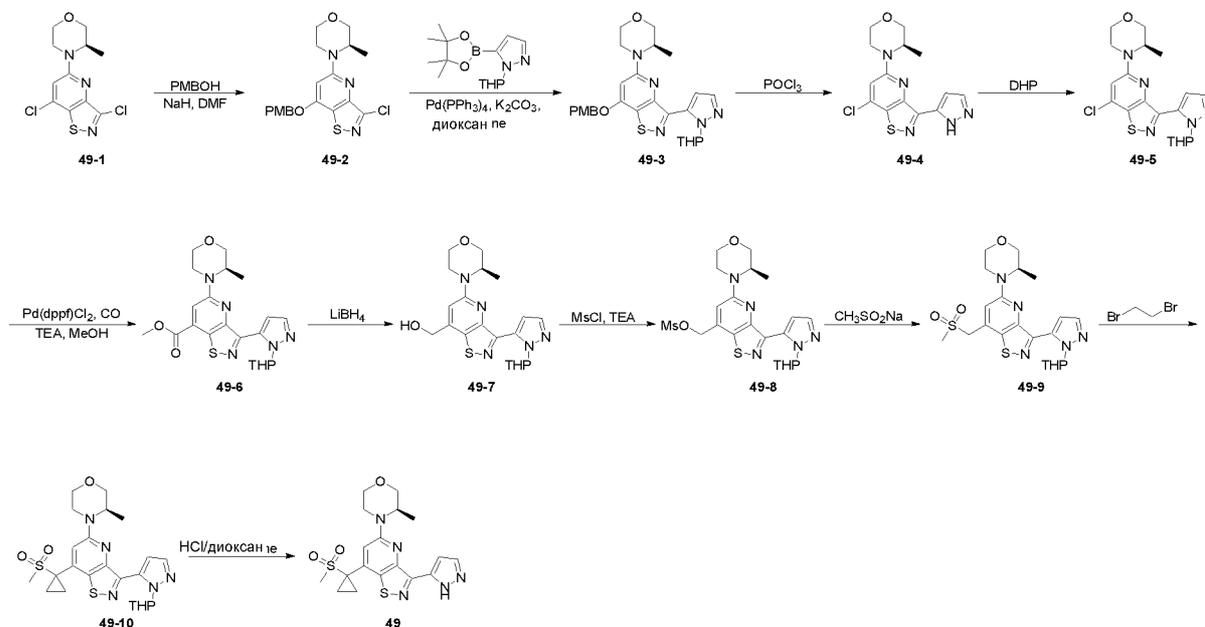


В смесь (3R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (10 мг; 0,02 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (3,5 мг; выход: 42%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 411 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.54 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11,3, 3,0$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82

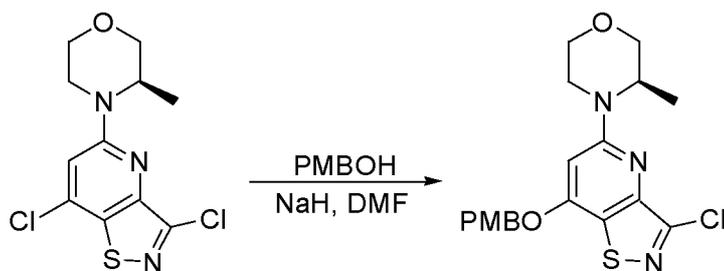
(d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.73 (dd, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=11,7, 9,1$ Гц, 1H), 3.28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 49

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

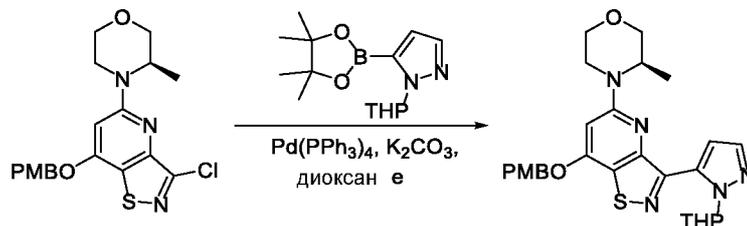


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-7-((4-метоксибензил)окси)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



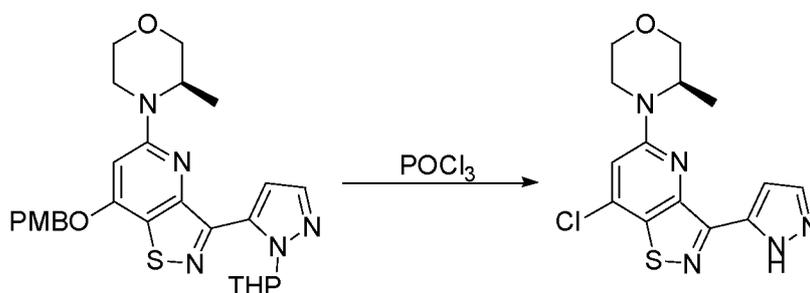
В раствор 4-метоксибензилового спирта (250 мг; 1,81 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле; 99 мг; 2,47 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем порциями добавляли (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолин (500 мг; 1,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (385 мг; выход: 58%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 406 [M+H]⁺.

Стадия 2. (3R)-4-(7-((4-Метоксибензил)окси)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



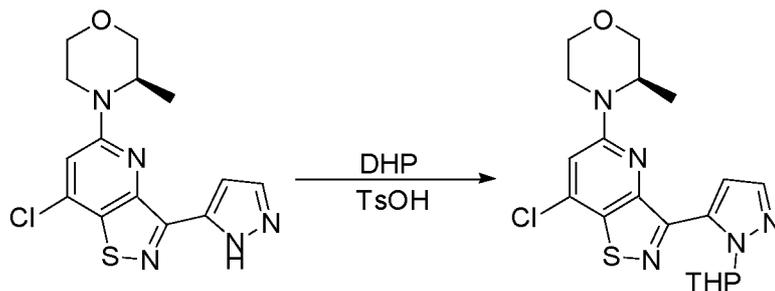
В раствор (R)-4-(3-хлор-7-((4-метоксибензил)окси)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (385 мг; 0,95 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (791 мг; 2,84 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 2,4 мл; 4,74 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (219 мг; 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (356 мг; выход: 72%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 522 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (R)-4-(7-Хлор-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



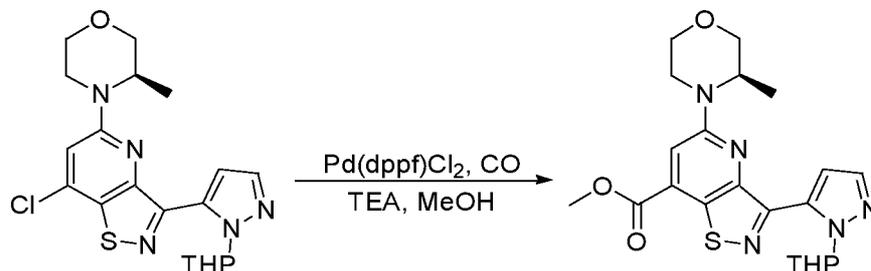
Смесь (3R)-4-(7-((4-метоксибензил)окси)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (356 мг; 0,68 ммоль) в $POCl_3$ (6 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха, затем разбавляли DCM (40 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 65%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 336 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (3R)-4-(7-Хлор-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



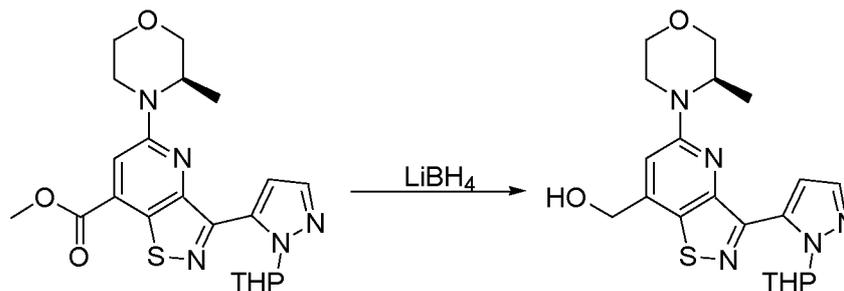
В раствор (R)-4-(7-хлор-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (150 мг; 0,45 ммоль) и TsOH (15,4 мг; 0,09 ммоль) в THF (6 мл) добавляли DHP (3,4-дигидропиран) (225 мг; 2,68 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (90 мг; выход: 48%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 420 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-карбоксилат



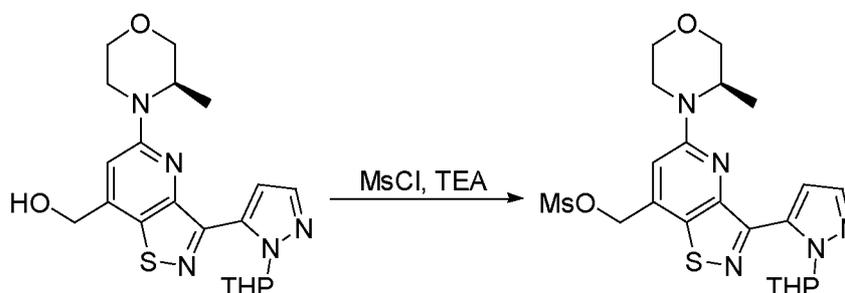
В раствор (3R)-4-(7-хлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (90 мг; 0,22 ммоль) и TEA (0,15 мл; 1,07 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (31 мг; 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов в атмосфере CO. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (45 мг; выход: 47%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 444 [M+H]⁺.

Стадия 6. (5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)метанол



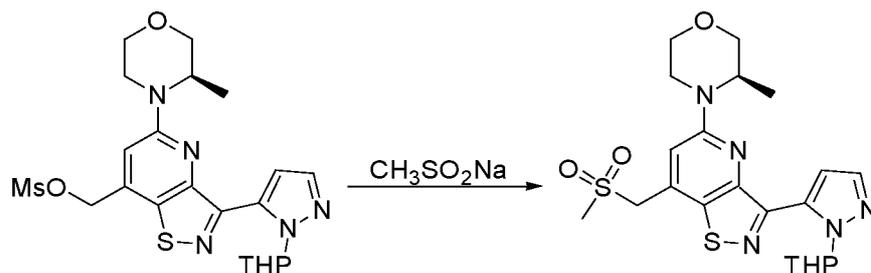
В смесь метил-метил-5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-карбоксилата (45 мг; 0,10 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C по каплям добавляли LiBH₄ (2 М в THF; 0,25 мл; 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали EA (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (32 мг; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 416 [M+H]⁺.

Стадия 7. (5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метилметансульфонат



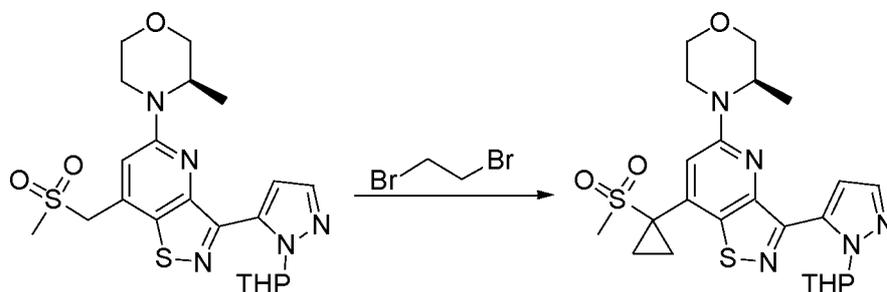
В раствор (5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метанола (32 мг; 0,08 ммоль) и TEA (0,03 мл; 0,23 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли MsCl (0,012 мл; 0,154 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (25 мг; выход: 66%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 494 [M+H]⁺.

Стадия 8. (3R)-3-Метил-4-(7-((метилсульфонил)метил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



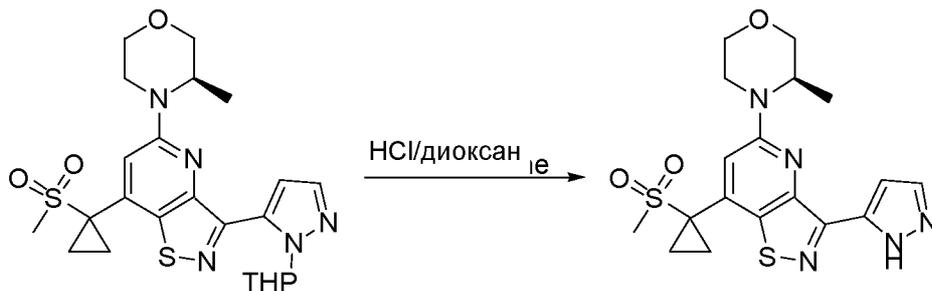
В раствор (5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метилметансульфоната (25 мг; 0,05 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (15,5 мг; 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (22 мг; выход: 91%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9. (3R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В раствор (3R)-3-метил-4-(7-((метилсульфонил)метил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (22 мг; 0,05 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,02 мл; 0,23 ммоль) и ТВАВ (3 мг; 0,01 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли NaOH (10 М в H_2O ; 0,05 мл; 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 86%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

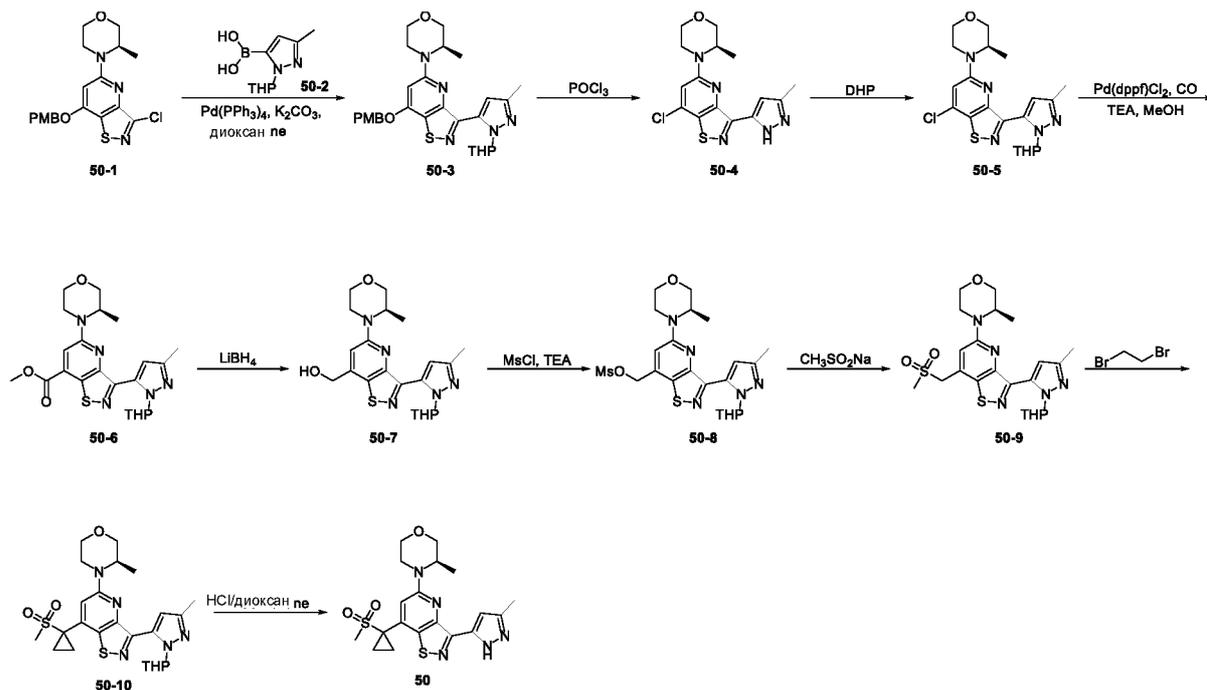
Стадия 10. (R)-3-Метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



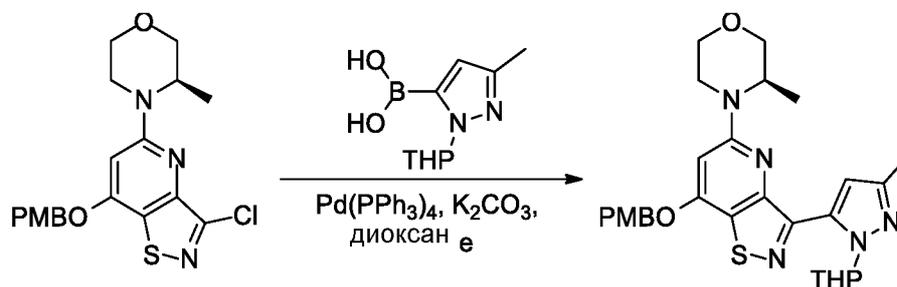
В раствор (3R)-3-метил-4-(7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолина (20 мг; 0,04 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% TFA) с получением требуемого продукта (3,4 мг; выход: 20%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 420 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.57 (d, J=169,7 Гц, 1H), 7.87 (d, J=83,3 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4.63 (dd, J=12,9, 6,8 Гц, 1H), 4.24 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4.14 (dd, J=11,6, 3,0 Гц, 1H), 3.92 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.81 (dd, J=11,4, 2,7 Гц, 1H), 3.66 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.34 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 50

Синтез (R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

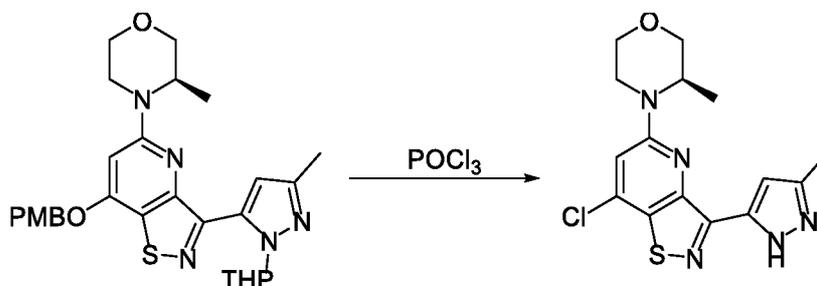


Стадия 1. (3R)-4-(7-((4-Метоксибензил)окси)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



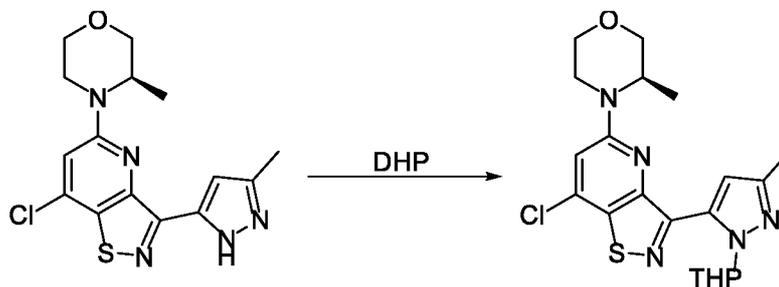
В смесь (R)-4-(3-хлор-7-((4-метоксибензил)окси)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (500 мг; 1,23 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (776 мг; 3,70 ммоль) и K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 3,1 мл; 6,16 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (285 мг; 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (484 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 536 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (R)-4-(7-Хлор-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



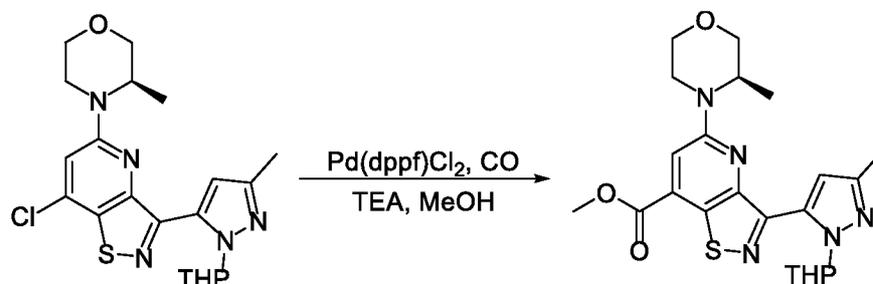
Смесь (3R)-4-(7-((4-метоксибензил)окси)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (484 мг; 0,90 ммоль) в $POCl_3$ (10 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток разбавляли DCM (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (282 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 350 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (3R)-4-(7-Хлор-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



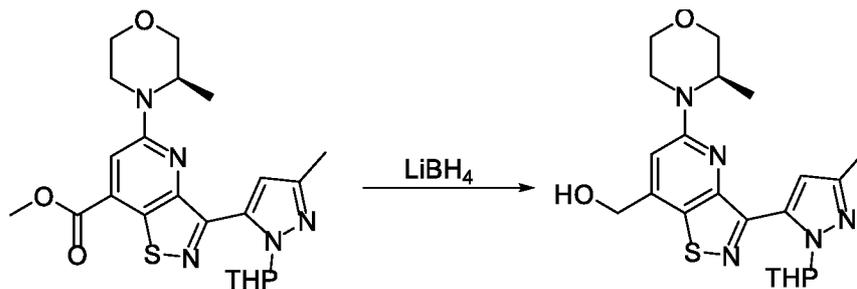
В раствор (R)-4-(7-хлор-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (282 мг; 0,81 ммоль) и TsOH (28 мг; 0,16 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DHP (406 мг; 4,84 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 57%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 434 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-карбоксилат



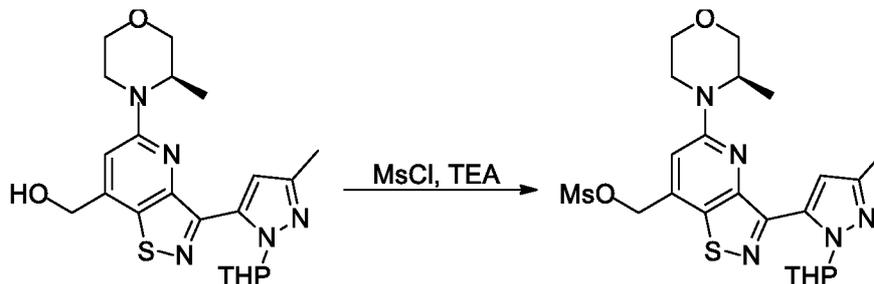
В смесь (3R)-4-(7-хлор-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (200 мг; 0,46 ммоль) и TEA (0,64 мл; 4,61 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (67 мг; 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов в атмосфере CO. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 458 [M+H]⁺.

Стадия 5. (3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)метанол



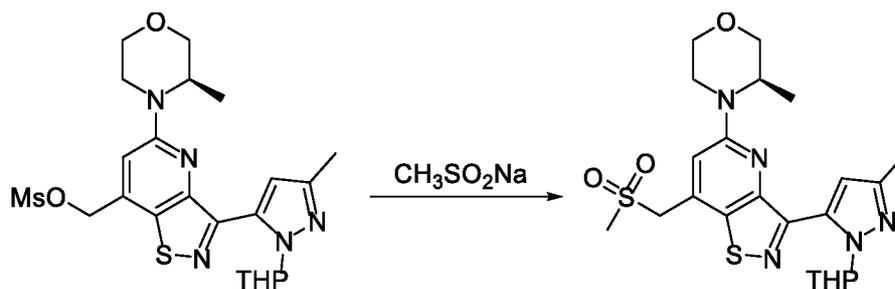
В раствор метил-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-карбоксилата (110 мг; 0,24 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли LiBH₄ (2 M в THF; 0,6 мл; 1,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (82 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 430 [M+H]⁺.

Стадия 6. (3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метилметансульфонат



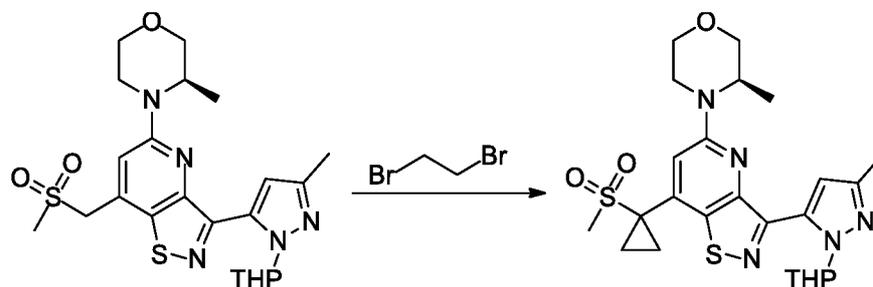
В смесь (3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метанола (82 мг; 0,19 ммоль) и TEA (0,08 мл; 0,57 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,03 мл; 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (70 мг; выход: 72%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 508 [M+H]⁺.

Стадия 7. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилсульфонил)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



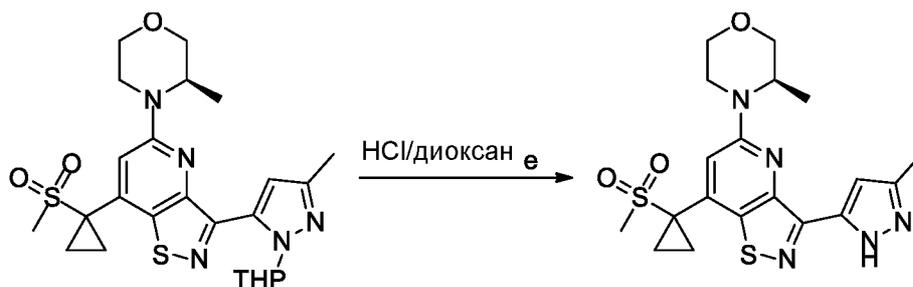
В смесь (3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метилметансульфоната (70 мг; 0,14 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (42 мг; 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (54 мг; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



В раствор (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилсульфонил)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (24 мг; 0,05 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,02 мл; 0,25 ммоль) и ТВАВ (3,15 мг; 0,01 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли NaOH (10 М в H_2O ; 0,05 мл; 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (21 мг; выход: 83%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

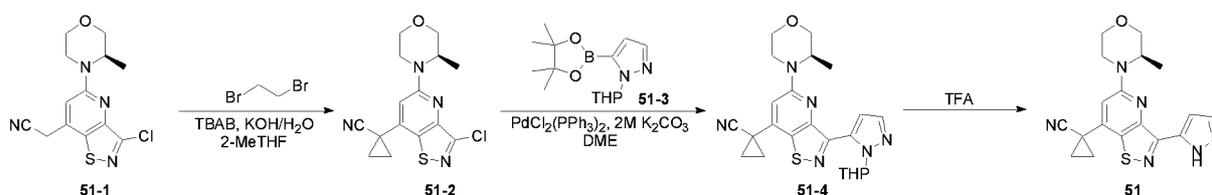
Стадия 9. (R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



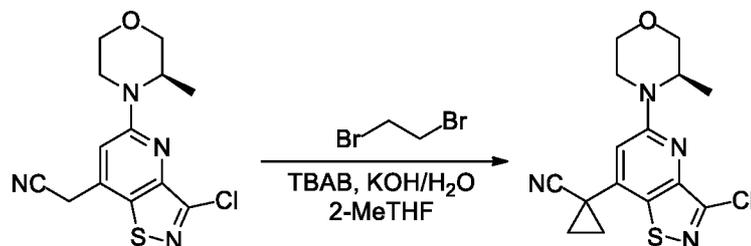
В раствор (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-(метилсульфонил)циклопропил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (21 мг; 0,04 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeCN в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6 мг; выход: 34%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 434 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.07 (d, $J=118,7$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.53 (dd, $J=15,0, 6,6$ Гц, 1H), 4.14 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4.04 (dd, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1H), 3.82 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 3.57 (td, $J=11,8, 2,7$ Гц, 1H), 3.24 (dd, $J=12,7, 3,5$ Гц, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.77 (q, $J=4,3$ Гц, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 51

Синтез (R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила



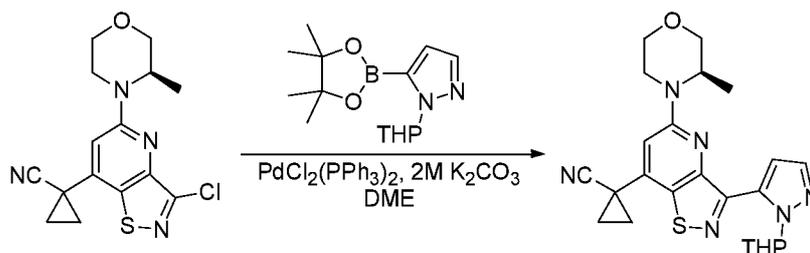
Стадия 1. (R)-1-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}ацетонитрила (30 мг; 0,09 ммоль), 1,2-дибромэтана (73 мг; 0,38 ммоль), ТВАВ (6 мг; 0,02 ммоль) и КОН (10,0 М в H_2O ; 0,2 мл; 1,9 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что

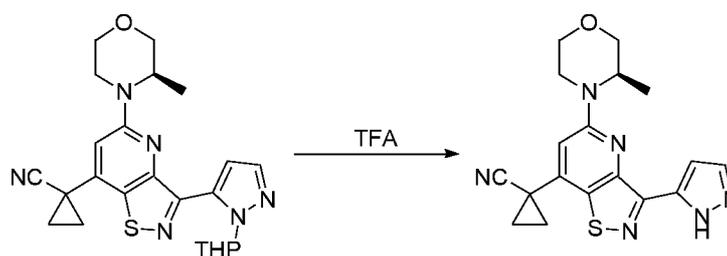
взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (26 мг; выход: 81%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 1-(5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклопропан-1-карбонитрила (30 мг; 0,09 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (50 мг; 0,18 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13 мг; 0,02 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 М в H_2O ; 0,13 мл; 0,26 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (10 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (15 мг; выход: 37%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. (R)-1-(5-(3-Метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил

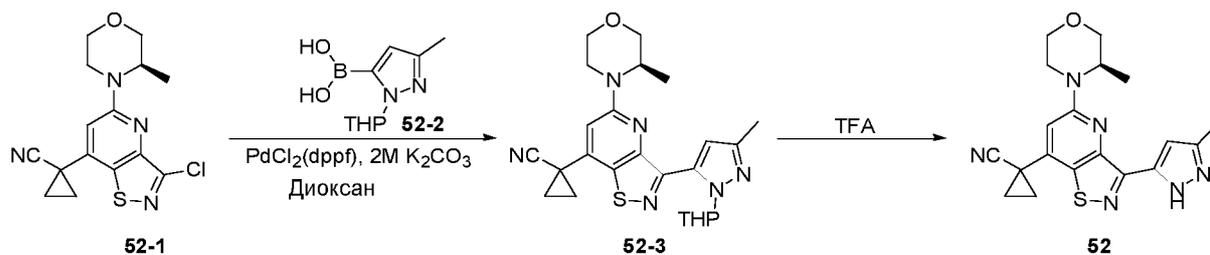


Смесь 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклопропан-1-карбонитрила (15 мг; 0,03 ммоль) в TFA (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (5 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.51 (d, $J=175,8$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=88,0$

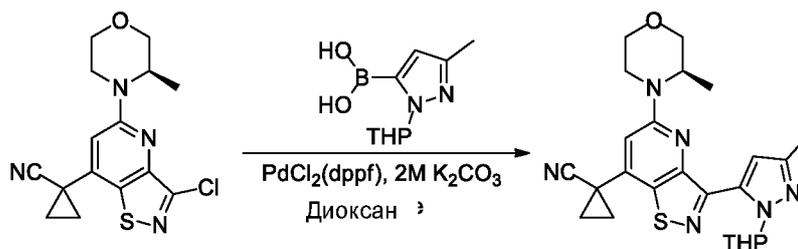
Гц, 1H), 7.38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.07 (dd, J=42,5, 10,4 Гц, 2H), 3.80 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.68 (dd, J=11,4, 2,7 Гц, 1H), 3.53 (td, J=11,8, 2,7 Гц, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.22 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 52

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила

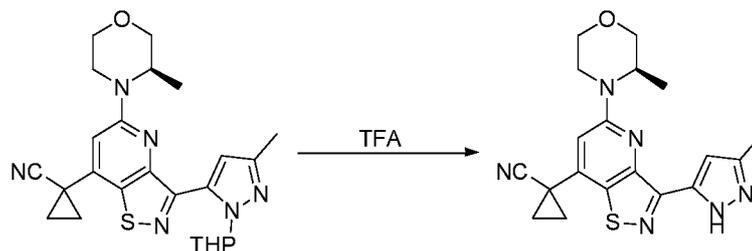


Стадия 1. 1-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопропан-1-карбонитрила (55 мг; 0,16 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (103 мг; 0,49 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (24 мг; 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,25 мл; 0,50 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 465 [M+H]⁺.

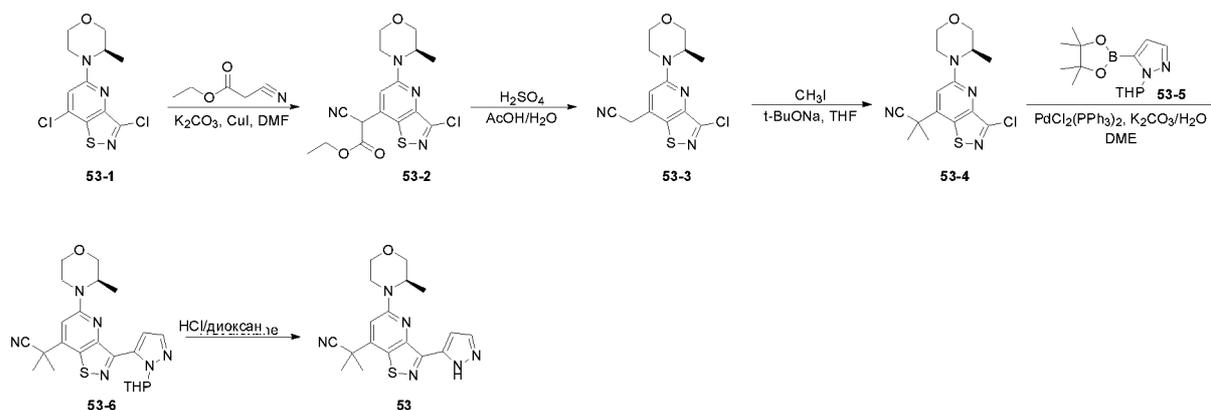
Стадия 2. (R)-1-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил



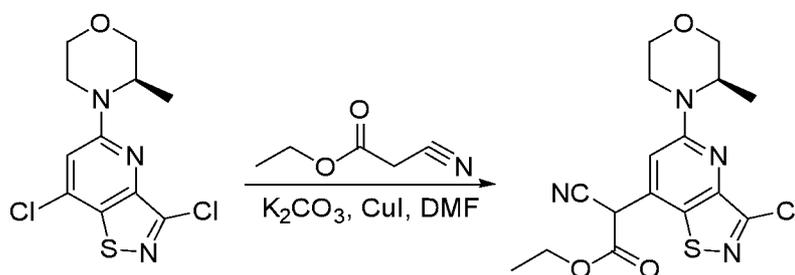
Смесь 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопропан-1-карбонитрила (40 мг; 0,08 ммоль) в TFA (4,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 30%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 381 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.10 (d, J=125,6 Гц, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.13 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4.02 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.69 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.54 (dt, J=11,8, 6,0 Гц, 1H), 3.26 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2.32 (d, J=19,7 Гц, 3H), 1.83 (dd, J=29,1, 8,6 Гц, 4H), 1.23 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 53

Синтез (R)-2-метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрила



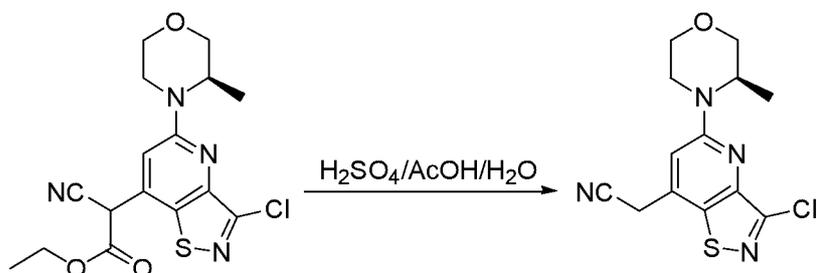
Стадия 1. Этил-2-(3-хлор-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)-2-цианоацетат



Смесь (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (100 мг; 0,33 ммоль), этил-2-цианоацетата (74 мг; 0,65 ммоль), K₂CO₃ (136 мг; 0,98 ммоль) и CuI (12 мг; 0,06 ммоль) в безводном DMF (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток

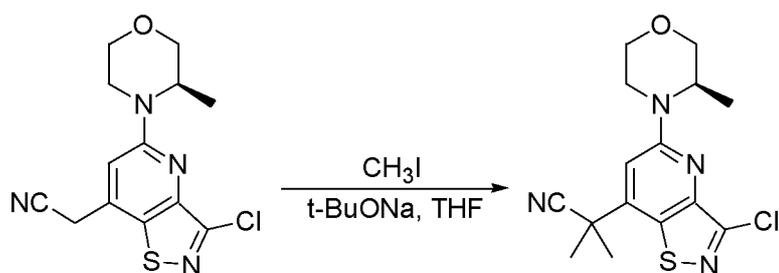
очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (100 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 381 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (R)-2-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)ацетонитрил



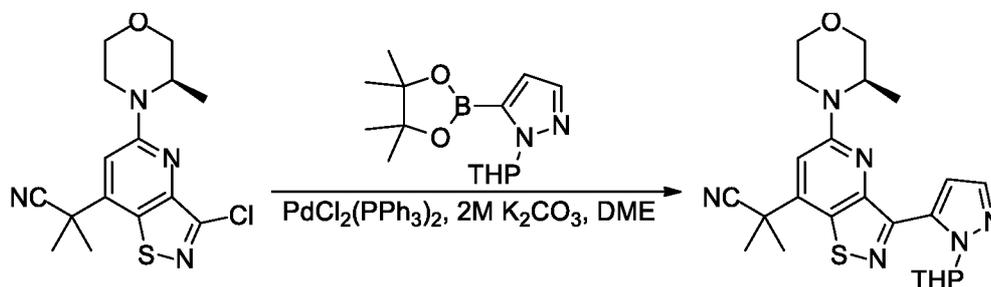
В раствор этил-2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил}-2-цианоацетата (100 мг; 0,26 ммоль) в сорастворителях AcOH (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли H₂SO₄ (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (67 мг; выход: 82%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 309 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (R)-2-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-2-метилпропаннитрил



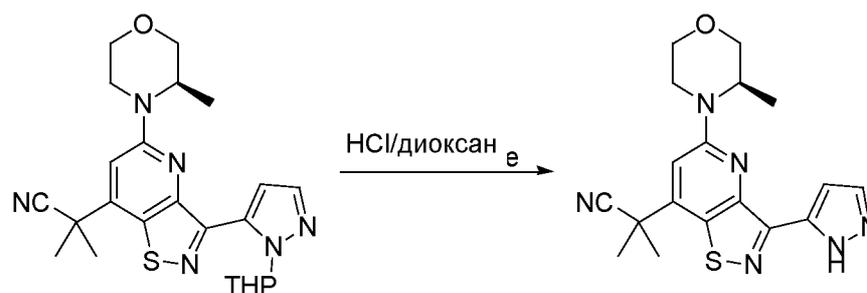
В раствор 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}ацетонитрила (18 мг; 0,05 ммоль) и t-BuONa (11 мг; 0,11 ммоль) в безводном DMF (1 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор CH₃I (16 мг; 0,11 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 50%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 337 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 2-Метил-2-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-2-метилпропаннитрила (38 мг; 0,11 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (63 мг; 0,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (16 мг; 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,17 мл; 0,34 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (30 мг; выход: 58%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 453 [M+H]⁺.

Стадия 5. (R)-2-Метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрил

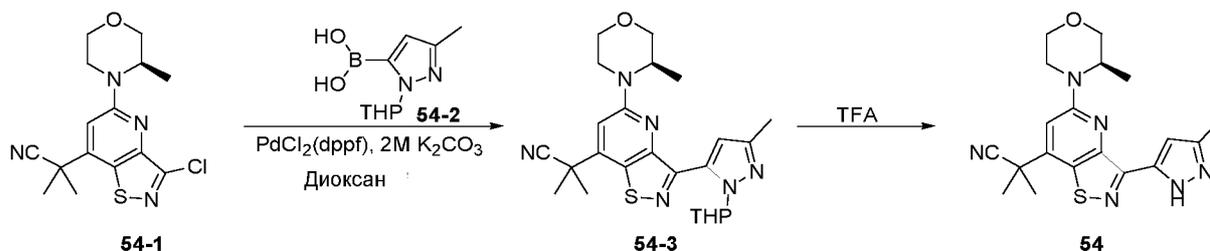


Смесь 2-метил-2-{5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}пропаннитрила (80 мг; 0,17 ммоль) в растворе HCl (4,0 М в диоксане; 2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 15%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 369 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.51 (d, J=174,9 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.57 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4.12 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4.04 (dd, J=11,1, 3,2 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,3 Гц, 1H),

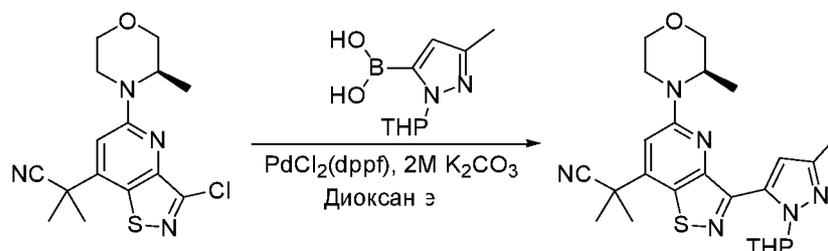
3.71 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.56 (td, J=11,8, 3,0 Гц, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.89 (d, J=1,2 Гц, 6H), 1.25 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 54

Синтез (R)-2-метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрила

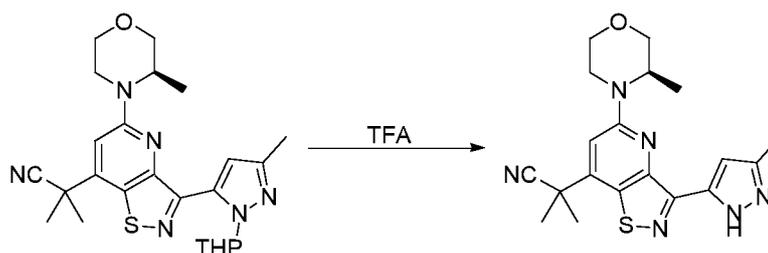


Стадия 1. 2-Метил-2-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-(R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-2-метилпропаннитрила (100 мг; 0,29 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (187 мг; 0,89 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (45 мг; 0,06 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,45 мл; 0,90 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (30 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; выход: 57%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 467 [M+H]⁺.

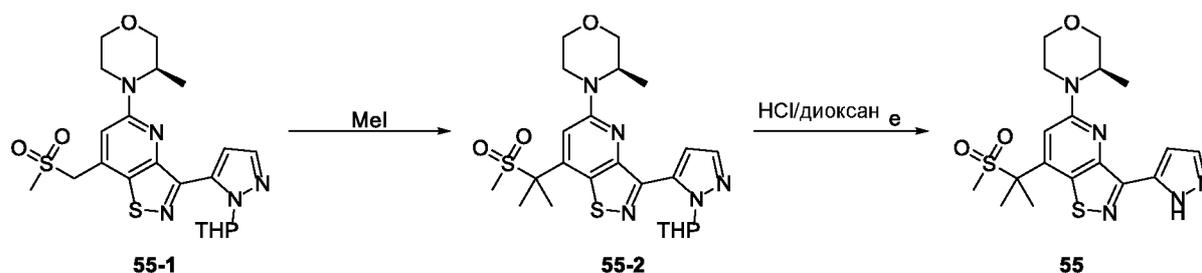
Стадия 2. (R)-2-Метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропаннитрил



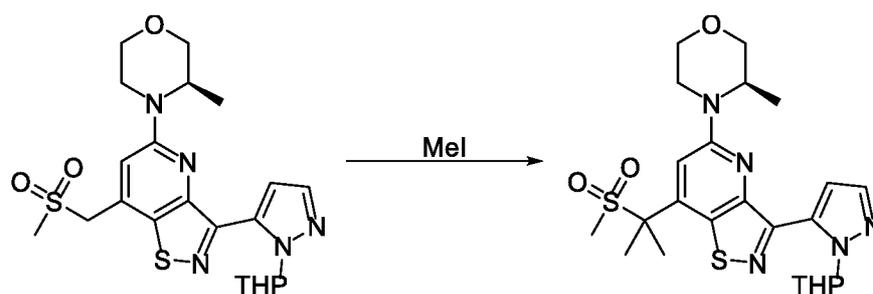
Смесь 2-метил-2-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}пропаннитрила (100 мг; 0,21 ммоль) в TFA (4,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 16%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 383 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.26-12.95 (m, 1H), 7.13 (t, J=13,3 Гц, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.08 (dd, J=31,5, 11,5 Гц, 2H), 3.83 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.71 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3.57 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.32 (d, J=21,5 Гц, 3H), 1.89 (d, J=1,2 Гц, 6H), 1.25 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 55

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина



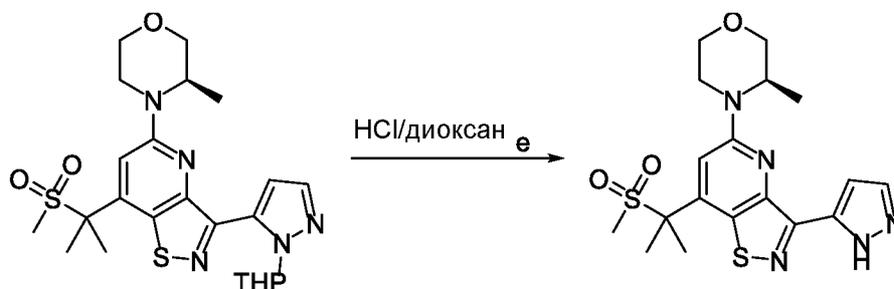
Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В раствор (3R)-3-метил-4-(7-((метилсульфонил)-метил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (30 мг; 0,06 ммоль) и t-BuONa (18 мг; 0,19 ммоль) в THF (6 мл) добавляли MeI (27 мг; 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (27 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 506 $[M+H]^+$.

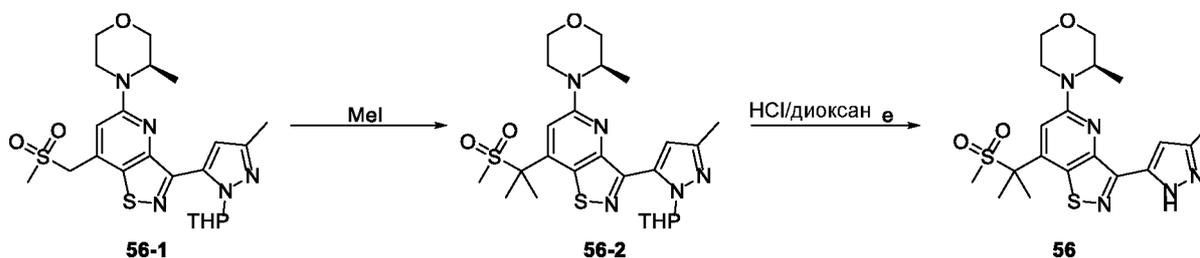
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



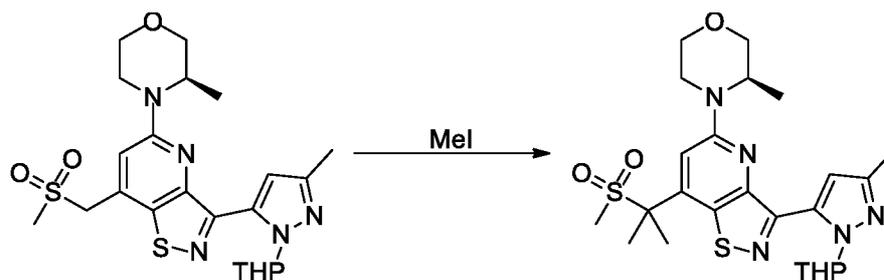
В смесь (3R)-3-метил-4-(7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (27 мг; 0,05 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (5,8 мг; выход: 25,8%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 422 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11,5, 3,4$ Гц, 1H), 3.83 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.74 (dd, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.98 (d, $J=4,0$ Гц, 6H), 1.23 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 56

Синтез (R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

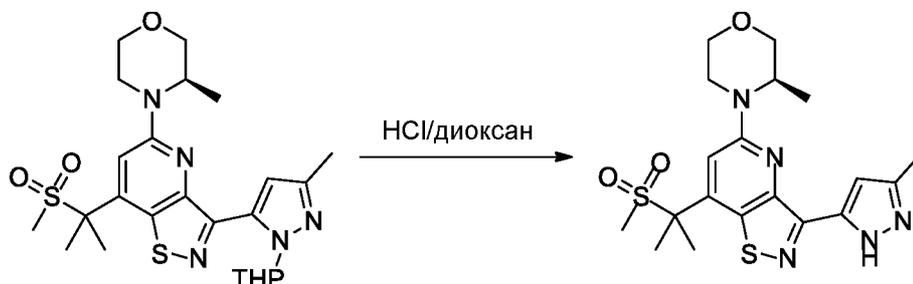


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



В раствор (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилсульфонил)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолина (30 мг; 0,06 ммоль) и t-BuONa (18 мг; 0,18 ммоль) в THF (3 мл) добавляли MeI (26 мг; 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (24 мг; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 520 [M+H]⁺.

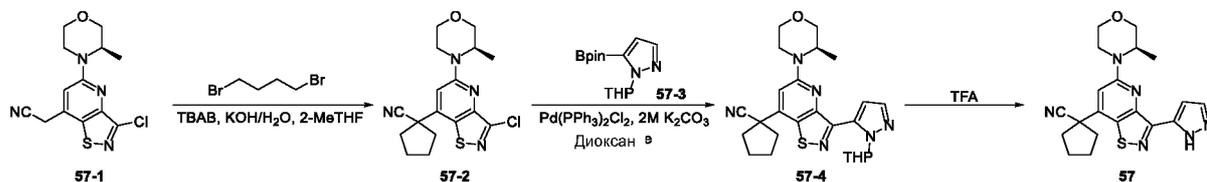
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



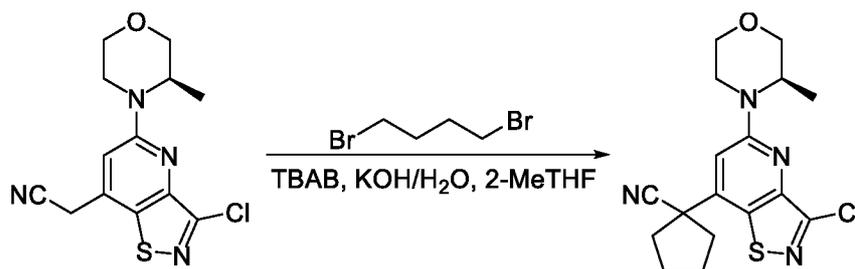
В смесь (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (24 мг; 0,05 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли раствор HCl (4 M в диоксане; 1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeCN в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6,4 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 436 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 4.12 (dd, J=12,8, 1,6 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.74 (dd, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 3.59 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (d, J=4,2 Гц, 6H), 1.23 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 57

Синтез (R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила

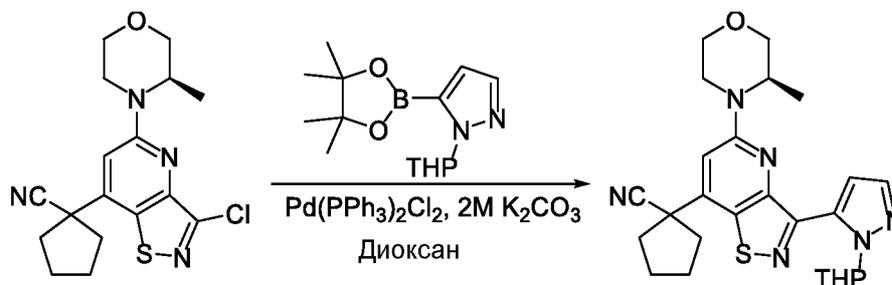


Стадия 1. (R)-1-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}ацетонитрила (158 мг; 0,51 ммоль), 1,4-дибромбутана (443 мг; 2,05 ммоль), ТВАВ (33 мг; 0,10 ммоль) и КОН (10,0 М в H₂O; 1,0 мл; 10,0 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:МОН, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (125 мг; выход: 67%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 363 [M+H]⁺.

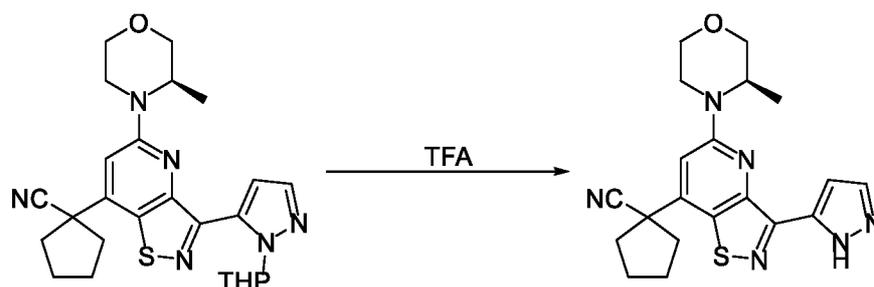
Стадия 2. 1-(5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (113 мг; 0,31 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (217 мг; 0,78 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (45 мг; 0,06 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,46 мл; 0,92 ммоль) в DME (5 мл) перемешивали при 100°C в течение

16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), затем экстрагировали ЕА (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($DCM:MeOH$, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; выход: 53%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 479 $[M+H]^+$.

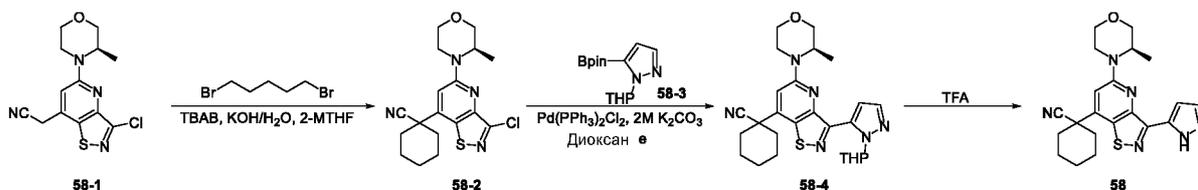
Стадия 3. (R)-1-(5-(3-Метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



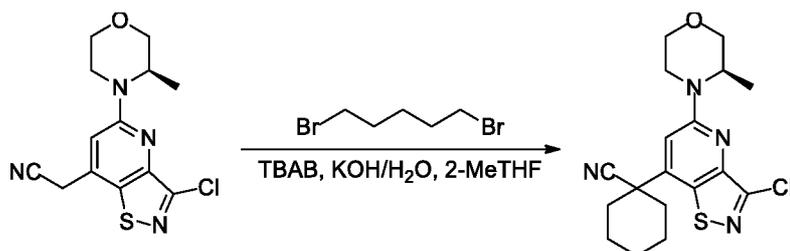
Смесь 1-{5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (130 мг; 0,27 ммоль) в TFA (6,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% $HCOOH$) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 18%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 395 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.51 (d, $J=175,6$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=90,8$ Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.83 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.71 (dd, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3.56 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.97 (t, $J=6,1$ Гц, 4H), 1.25 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 58

Синтез (R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрила

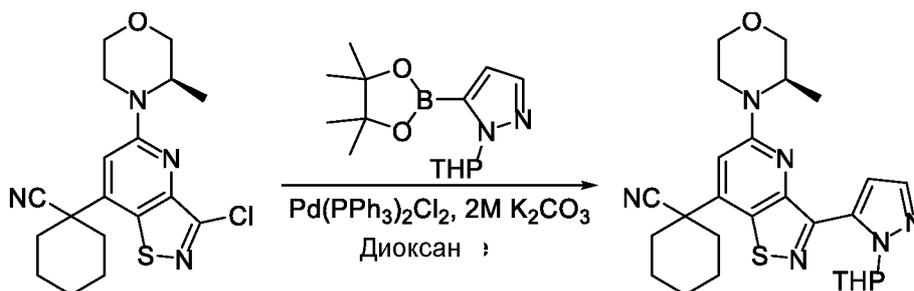


Стадия 1. (R)-1-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил



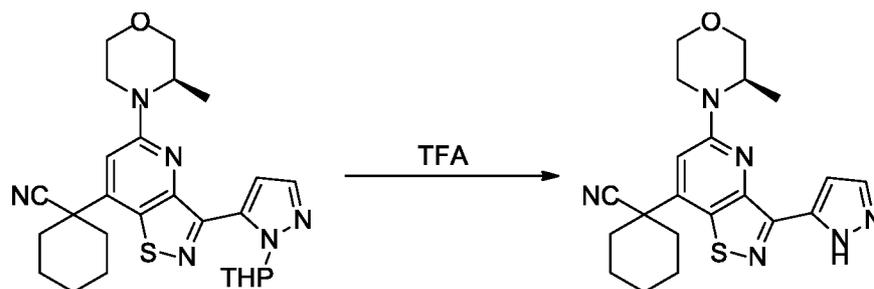
Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}ацетонитрила (158 мг; 0,51 ммоль), 1,5-дибромпентана (470 мг; 2,05 ммоль), ТВАВ (33 мг; 0,10 ммоль) и КОН (10,0 М в H₂O; 1,0 мл; 10,0 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (200 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (161 мг; выход: 83%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 377 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (145 мг; 0,38 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (168 мг; 0,96 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (56 мг; 0,07 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,58 мл; 1,16 ммоль) в DME (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали ЕА (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (100 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 493 [M+H]⁺.

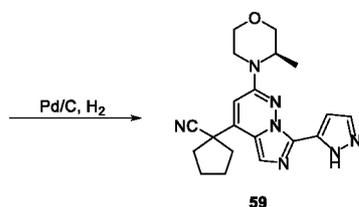
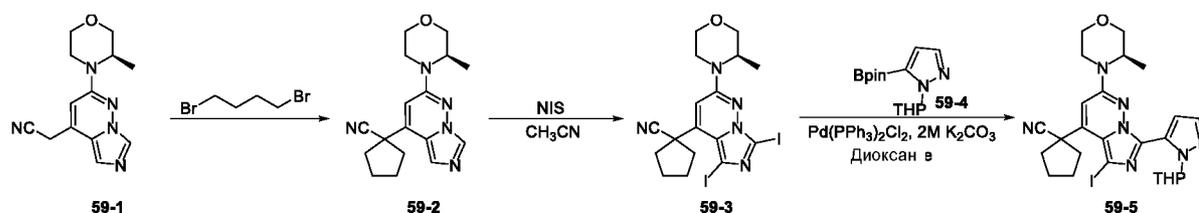
Стадия 3. (R)-1-(5-(3-Метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил



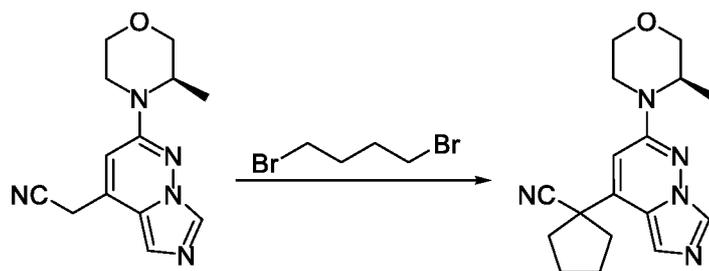
Смесь 1- $\{5-[(3S)\text{-}3\text{-метилморфолин-}4\text{-ил}]\text{-}3\text{-}[1\text{-}(\text{оксан-}2\text{-ил})\text{-}1\text{H-пиразол-}5\text{-ил}]\text{-}[1,2]\text{тиазоло}[4,5\text{-}b]\text{пиридин-}7\text{-ил}\}$ циклогексан-1-карбонитрила (100 мг; 0,20 ммоль) в TFA (6,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 409 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.51 (d, J=173,9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=87,1 Гц, 1H), 7.39 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.12 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4.04 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.71 (dd, J=11,3, 2,6 Гц, 1H), 3.56 (dd, J=11,7, 9,1 Гц, 1H), 3.27 (d, J=12,7 Гц, 1H), 2.35 (d, J=13,0 Гц, 2H), 2.07 (dd, J=17,1, 8,9 Гц, 2H), 1.93 (d, J=13,9 Гц, 2H), 1.75 (dt, J=39,1, 13,2 Гц, 3H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.25 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 59

Синтез 1- $\{2-[(3R)\text{-}3\text{-метилморфолин-}4\text{-ил}]\text{-}7\text{-}(1\text{H-пиразол-}5\text{-ил})\text{имидазо}[1,5\text{-}b]\text{пиридазин-}4\text{-ил}\}$ циклопентан-1-карбонитрила

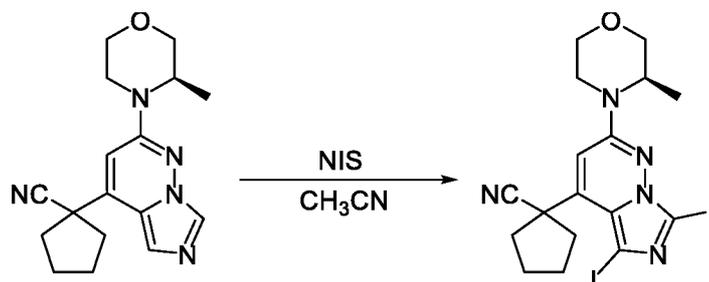


Стадия 1. 1- $\{2-[(3R)\text{-}3\text{-Метилморфолин-}4\text{-ил}]\text{имидазо}[1,5\text{-}b]\text{пиридазин-}4\text{-ил}\}$ циклопентан-1-карбонитрил



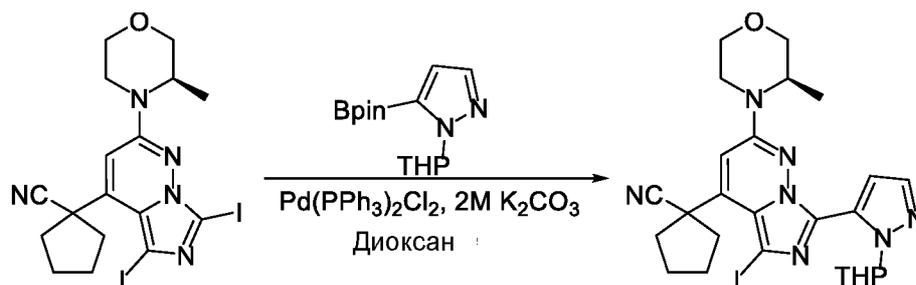
В раствор 2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}ацетонитрила (250 мг; 0,97 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (15 мл) добавляли 1,4-дибромбутан (1,16 мл; 9,72 ммоль), ТВАВ (42 мг; 0,19 ммоль) и КОН (10 М в H₂O; 6,8 мл; 68,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (250 мг; выход: 82,63%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 312 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-{5,7-Дийод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрил



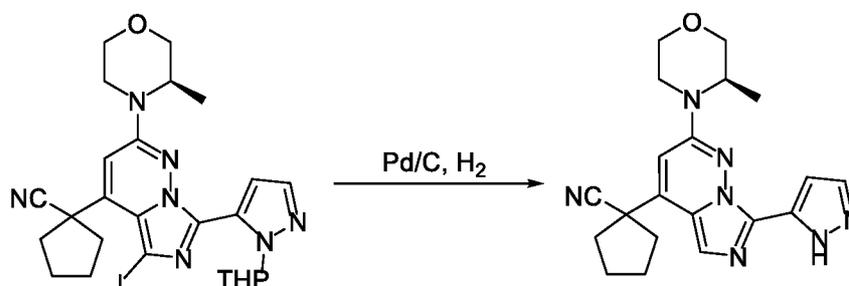
В раствор 1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрила (250 мг; 0,80 ммоль) в CH₃CN (15 мл) добавляли NIS (180,6 мг; 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 33,17%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 564 [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-{5-Йод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрил



В раствор 1-{5,7-дийод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрила (130 мг; 0,23 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (128 мг; 0,46 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (33 мг; 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (95,71 мг; 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (66 мг; выход: 48,67%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 588 [M+H]⁺.

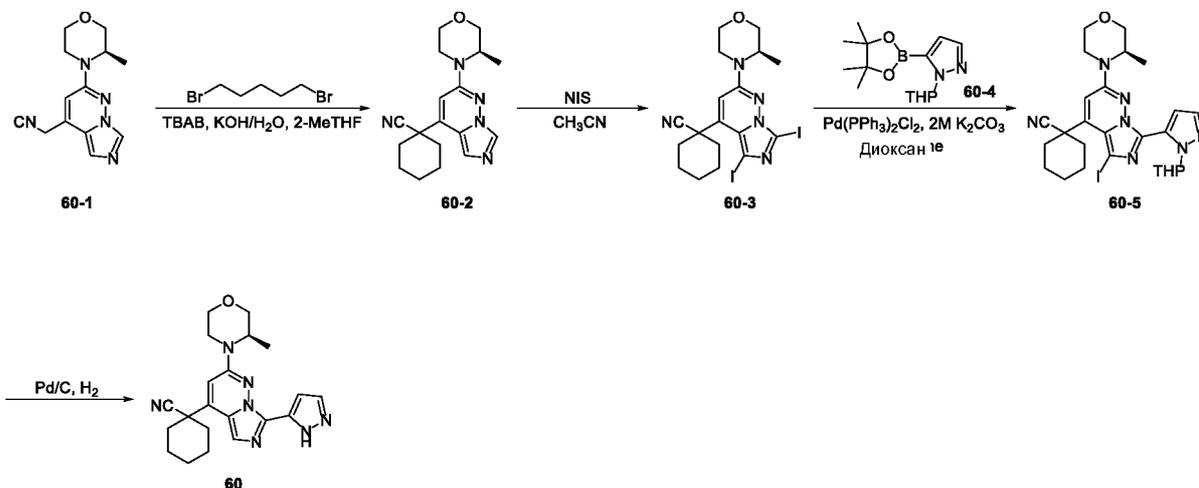
Стадия 4. 1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо-[1,5-*b*]}пиридазин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрил



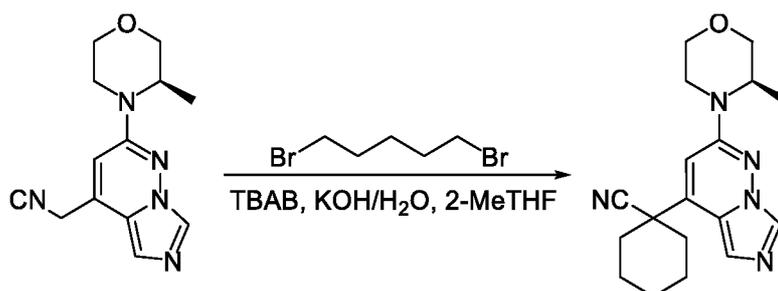
В раствор 1-{5-йод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрила (66 мг; 0,11 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (10%; 35,87 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (1 мг; выход: 2,36%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 378 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.28 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.48 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4.19-3.91 (m, 2H), 3.81 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3.70 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3.56 (dd, J=11,8, 9,2 Гц, 1H), 3.36 (dd, J=17,5, 8,1 Гц, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.30 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 60

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

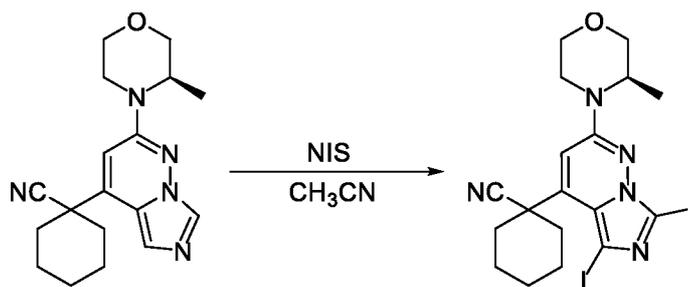


Стадия 1. (R)-1-(2-(3-Метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил



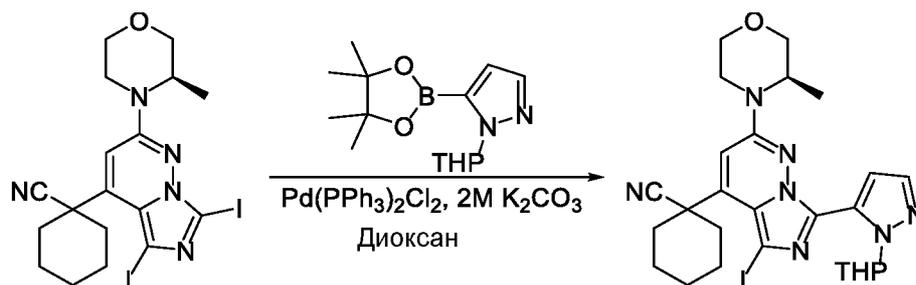
Смесь 2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}-ацетонитрил (500 мг; 1,94 ммоль), 1,2-дибромэтана (1,78 г; 7,77 ммоль), ТВАВ (125 мг; 0,38 ммоль) и КОН (10,0 М в H₂O; 3,8 мл; 38,8 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (200 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 15:1, об./об.) с получением требуемого продукта (430 мг; выход: 68%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 326 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-1-(5,7-Дийод-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил



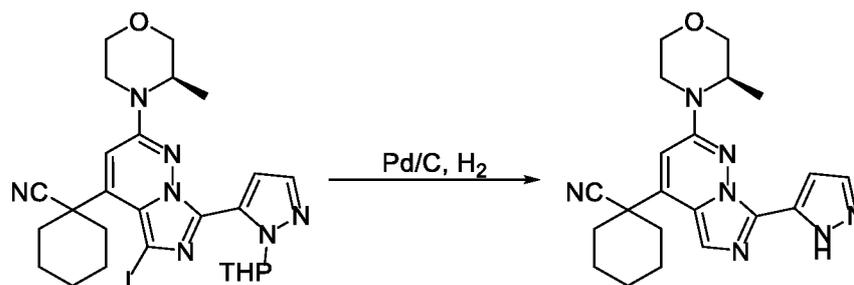
Смесь 1-{{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-циклогексан-1-карбонитрила (430 мг; 1,32 ммоль) и NIS (1,19 г; 5,28 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (356 мг; выход: 46%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 578 [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-(5-Йод-2-((R)-3-метилморфолино)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил



Смесь 1-{{5,7-дийод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-циклогексан-1-карбонитрила (195 мг; 0,34 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (122 мг; 0,44 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (25 мг; 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,34 мл; 0,68 ммоль) в DME (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (40 мл), затем экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 602 [M+H]⁺.

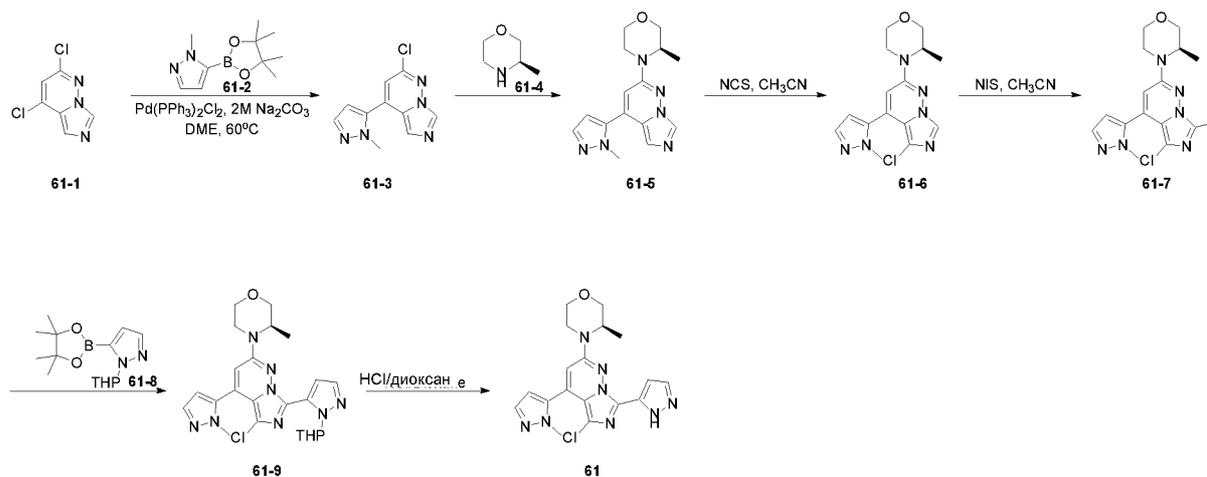
Стадия 4. (R)-1-(2-(3-Метилморфолино)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил



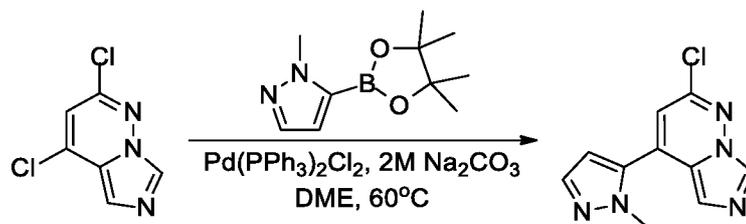
Смесь 1-{5-йод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}циклогексан-1-карбонитрила (50 мг; 0,08 ммоль) и Pd/C (10%; 20 мг) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 30%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.34 (d, J=164,8 Гц, 1H), 7.84 (d, J=28,4 Гц, 1H), 7.68 (d, J=34,9 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.76 (d, J=22,2 Гц, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3.93-3.67 (m, 3H), 3.56 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3.28 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2.35 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2.03 (dd, J=20,3, 14,4 Гц, 2H), 1.90 (d, J=13,9 Гц, 2H), 1.83-1.64 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.25 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 61

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

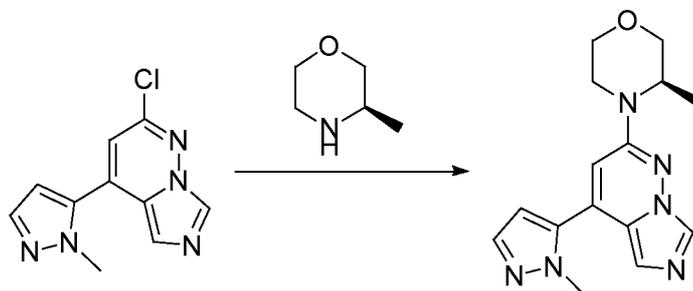


Стадия 1. 5-{2-Хлоримидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}-1-метил-1H-пиразол



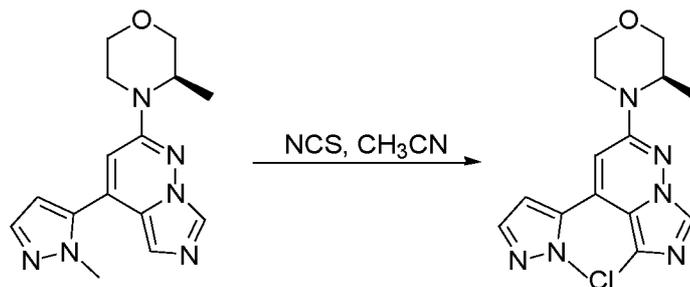
В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-*b*]пиридазина (3 г; 15,96 ммоль) и 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (4,32 г; 20,74 ммоль) в DME (90 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,12 г; 1,60 ммоль) и Na₂CO₃ (2 М в H₂O; 16,0 мл; 31,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с получением требуемого продукта (2,25 г; выход: 60%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 234 [M+H]⁺.

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



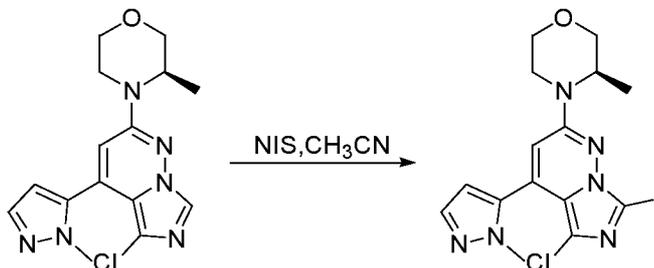
В раствор 5-{2-хлоримидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-1-метил-1H-пиразола (2,25 г; 9,63 ммоль) в сульфолане (50 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (2,92 г; 28,89 ммоль) и KF (1,68 г; 28,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 180°C в течение 8 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (710 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 299 [M+H]⁺.

Стадия 3. (3R)-4-[5-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



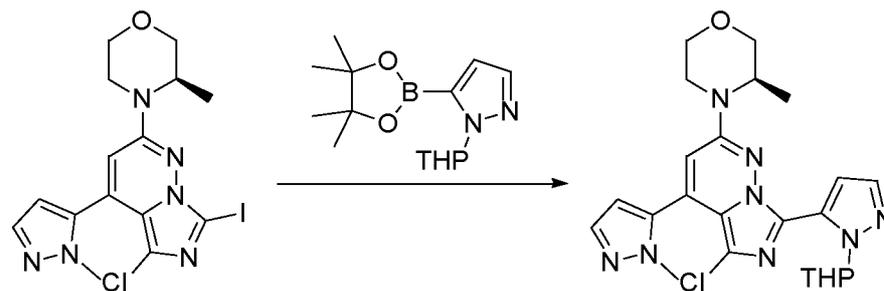
В раствор (3R)-3-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]морфолина (400 мг; 1,34 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли NCS (179 мг; 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (190 мг; выход: 42%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 333 [M+H]⁺.

Стадия 4. (3R)-4-[5-Хлор-7-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



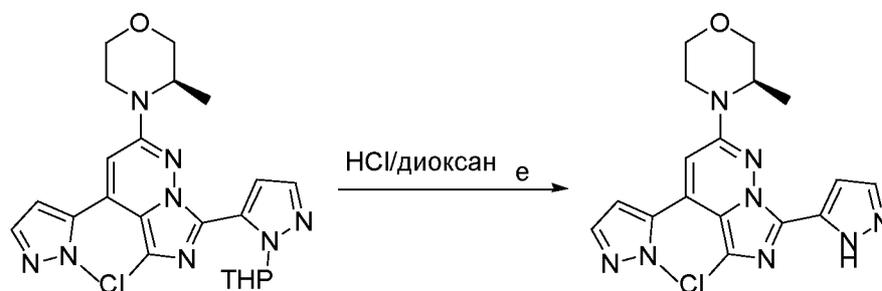
В раствор (3R)-4-[5-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,30 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли NIS (68 мг; 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл), затем промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (130 мг; выход: 94%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 459 [M+H]⁺.

Стадия 5. (3R)-4-[5-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5-хлор-7-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (80 мг; 0,17 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (121 мг; 0,44 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 мг; 0,04 ммоль) и K₂CO₃ (2 М в H₂O; 0,25 мл; 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл), затем промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 71%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 483 [M+H]⁺.

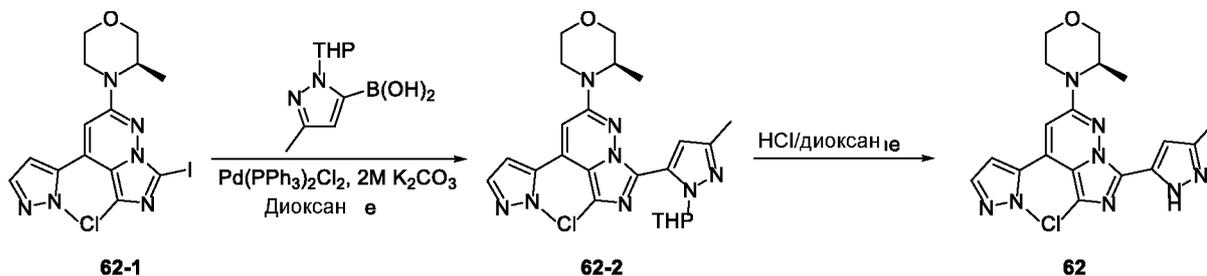
Стадия 6. (3R)-4-[5-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



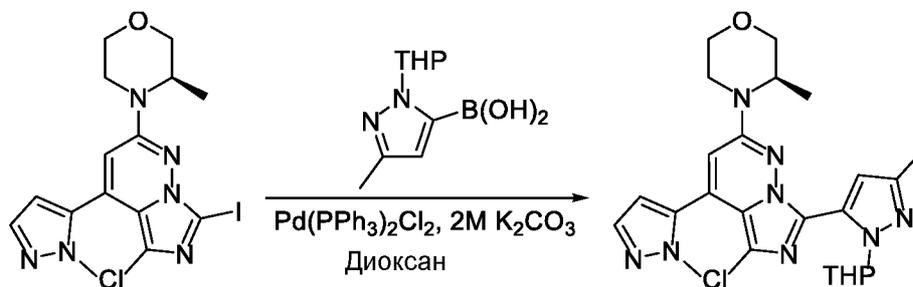
В раствор (3R)-4-[5-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (80 мг; 0,17 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% TFA) с получением требуемого продукта (12 мг; выход: 18%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 399 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.44 (d, J=118,0 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.14 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.55 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4.38 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4.06-3.85 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.70 (dd, J=11,5, 2,6 Гц, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 62

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

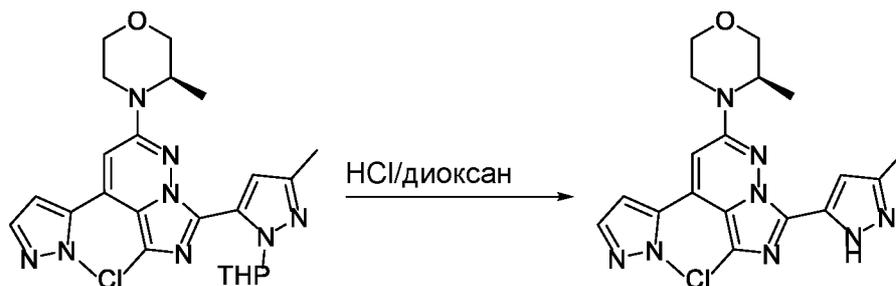


Стадия 1. (3R)-4-{5-Хлор-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5-хлор-7-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (60 мг; 0,13 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновую кислоту (55 мг; 0,26 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18,4 мг; 0,03 ммоль) и K_2CO_3 (54,24 мг; 0,392 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 61,53%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

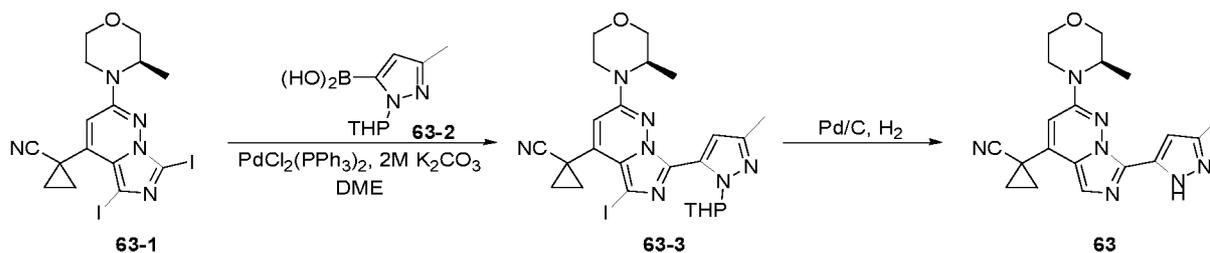
Стадия 2. (3R)-4-[5-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



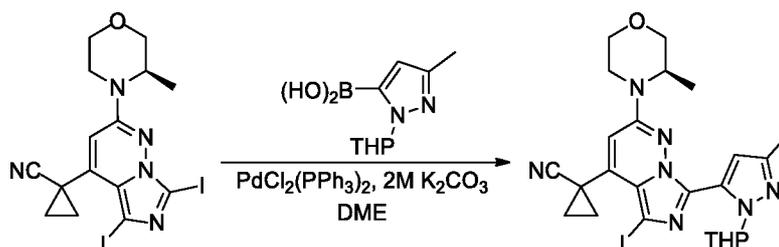
В раствор (3R)-4-{5-хлор-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-3-метилморфолина (140 мг; 0,28 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (33 мг; выход: 28,37%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 413 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.03 (d, J=106,2 Гц, 1H), 7.59 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.54 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.70 (dd, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 3.64-3.45 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.32 (d, J=15,9 Гц, 3H), 1.26 (t, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 63

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



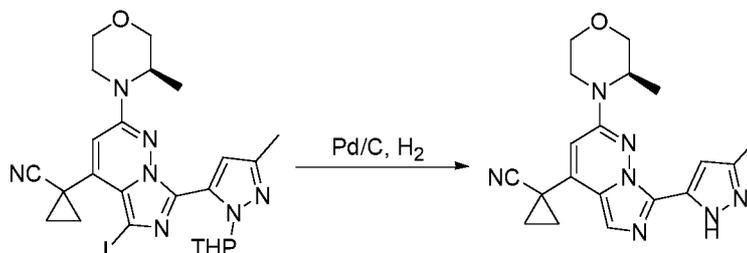
Стадия 1. 1-(5-Йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-((R)-3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил



Смесь 1-{5,7-дийод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}циклопропан-1-карбонитрила (200 мг; 0,37 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (157 мг; 0,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (50 мг; 0,07 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,5 мл; 1,0 ммоль) в DME (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 574 $[M+H]^+$.

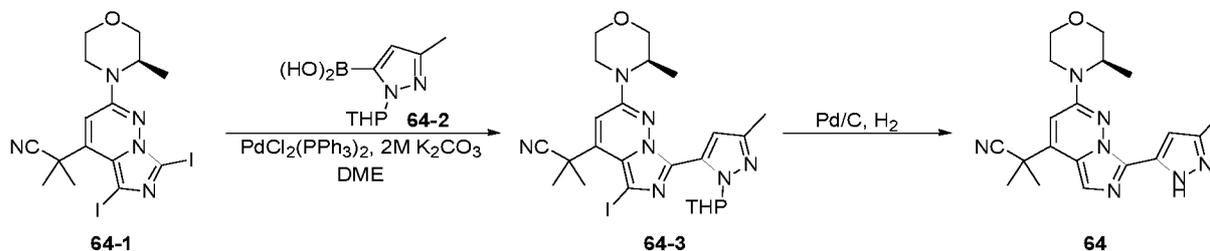
Стадия 2. (R)-1-(7-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)циклопропан-1-карбонитрил



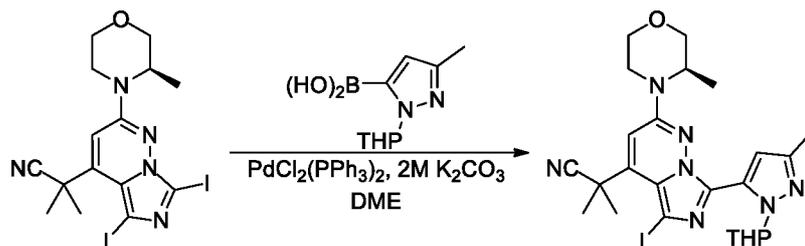
Смесь 1-{5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}циклопропан-1-карбонитрила (92 мг; 0,16 ммоль) and Pd/C (10%; 40 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (9 мг; выход: 15%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 448 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.97 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3.88 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3.77 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.69 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.54 (td, J=11,7, 2,8 Гц, 1H), 3.25 (td, J=12,9, 3,7 Гц, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.23 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 64

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

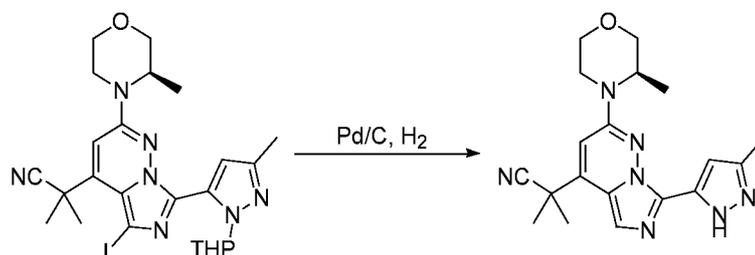


Стадия 1. 2-(5-Йод-7-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-((R)-3-метилморфолино)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил)-2-метилпропаннитрил



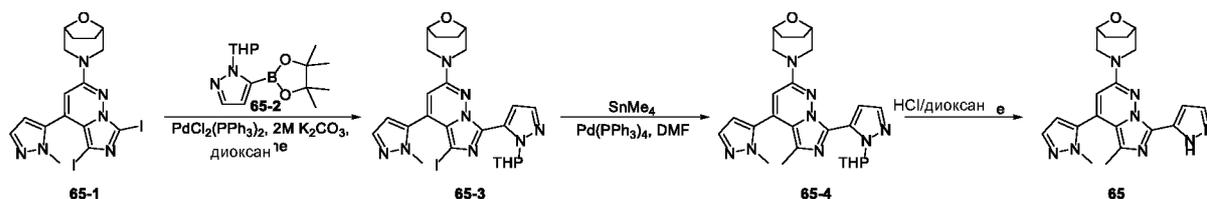
Смесь 2-{5,7-дийод-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-2-метилпропаннитрила (200 мг; 0,37 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (156 мг; 0,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (50 мг; 0,07 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,5 мл; 1,0 ммоль) в DME (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 28%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 576 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-2-Метил-2-(7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метилморфолино)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)пропаннитрил

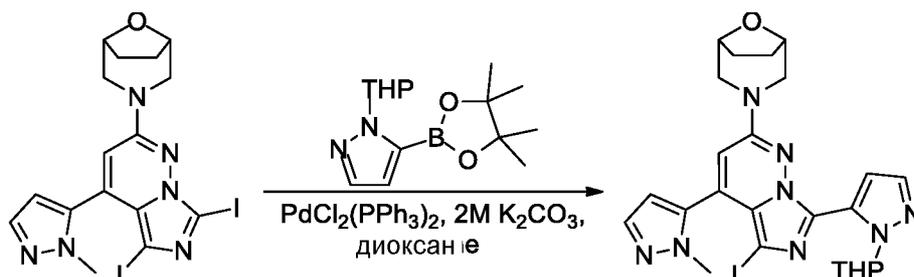


Смесь 2-{5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил}-2-метилпропаннитрила (120 мг; 0,21 ммоль) и Pd/C (10%; 60 мг) в MeOH (6 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 часов в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 13%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 366 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.93 (d, J=104,0 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.34 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 3.91-3.67 (m, 3H), 3.56 (td, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.24 (t, J=8,0 Гц, 3H).

Синтез 3-[5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

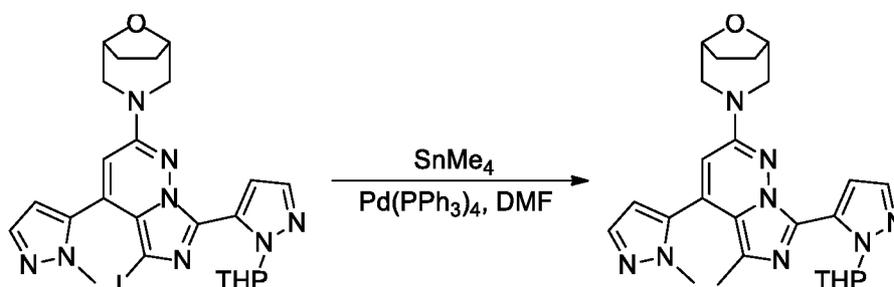


Стадия 1. 3-[5-Йод-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



В раствор 3-[5,7-дийод-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (400 мг; 0,71 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (594 мг; 2,14 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг; 0,14 ммоль) и K₂CO₃ (295 мг; 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:МОН, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (340 мг; выход: 81,48%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 587 [M+H]⁺.

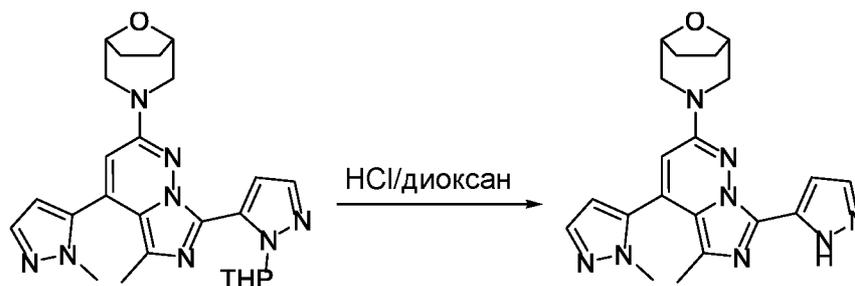
Стадия 2. 3-[5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



В раствор 3-[5-йод-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (200 мг; 0,34 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Sn(CH₃)₄ (0,31 мл; 1,71 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (78,8 мг; 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N₂. Анализ посредством

ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (105 мг; выход: 64,88%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

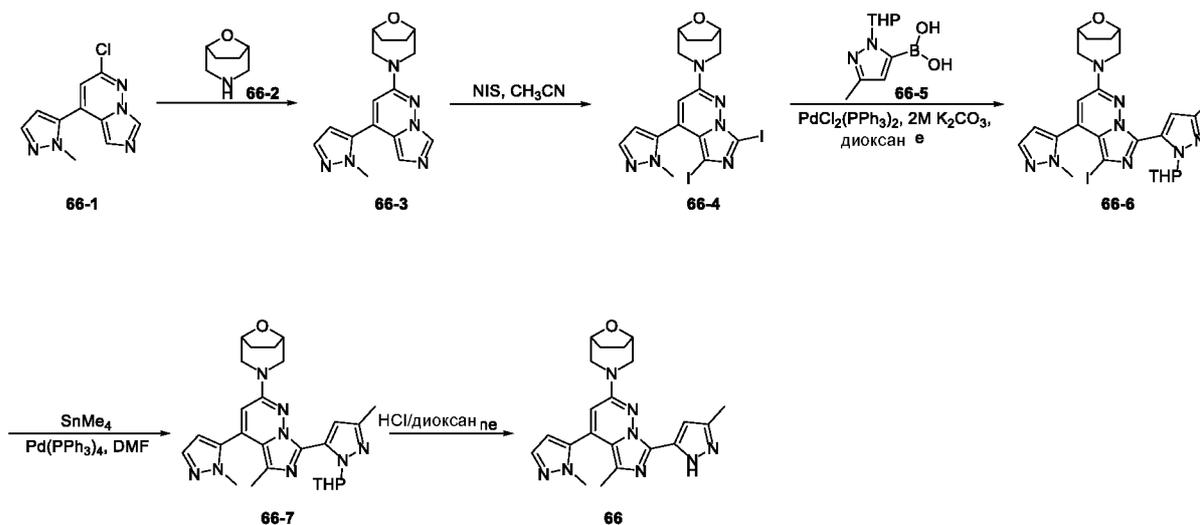
Стадия 3. 3-[5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-б]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



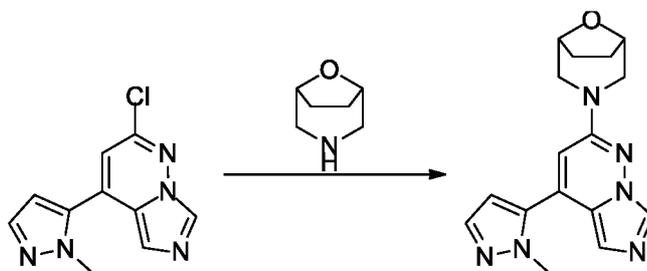
В раствор 3-[5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-б]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (100 мг; 0,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (14 мг; выход: 17,02%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.70 (t, $J=46,0$ Гц, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.88 (d, $J=12,1$ Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.15 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 1.91 (d, $J=15,0$ Гц, 3H), 1.84 (d, $J=8,1$ Гц, 4H).

Пример 66

Синтез 3-[5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-б]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

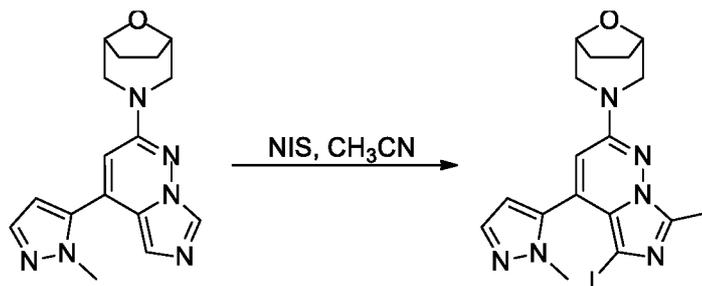


Стадия 1. 3-[4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-б]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



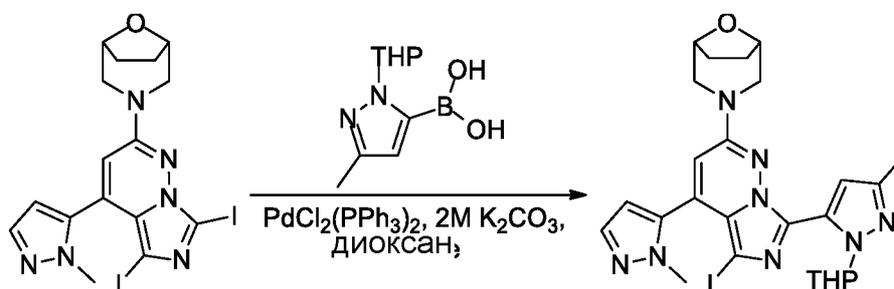
В раствор 5-{2-хлоримидазо[1,5-б]пиридазин-4-ил}-1-метил-1Н-пиразола (1 г; 4,28 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (1,45 г; 12,84 ммоль) и DIPEA (1,66 г; 12,84 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 8 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,14 г; выход: 85,83%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 311 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-[5,7-Дийод-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-б]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



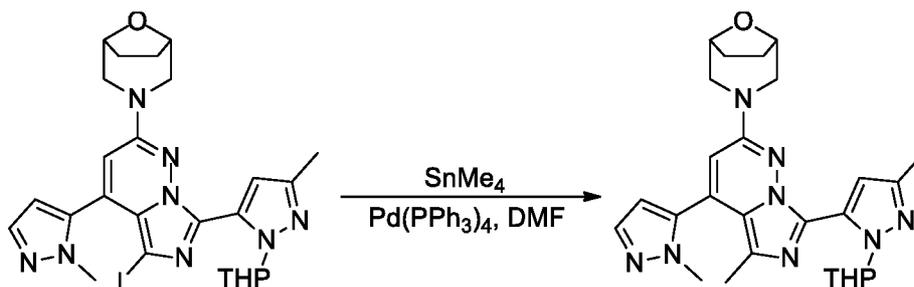
В раствор 3-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,13 г; 3,64 ммоль) в CH_3CN (30 мл) порциями добавляли NIS (1,89 г; 10,923 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MOH}$, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (1,7 г; выход: 83,06%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 3-{5-Йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



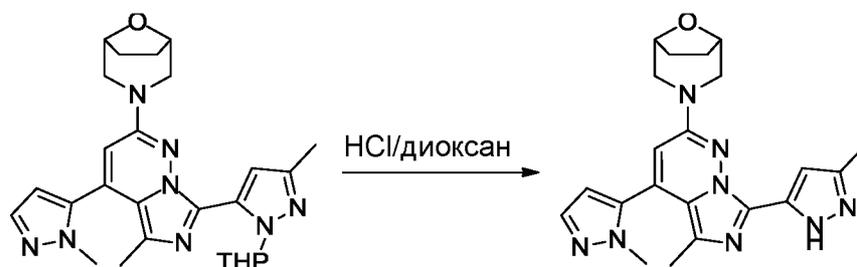
В раствор 3-[5,7-дийод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (40 мг; 0,71 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновую кислоту (449 мг; 2,14 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (100 мг; 0,14 ммоль) и K_2CO_3 (295 мг; 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MOH}$, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (315 мг; выход: 73,72%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-{5-Метил-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



В раствор 3-{5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (200 мг; 0,33 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Sn(CH₃)₄ (0,31 мл; 1,67 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (77 мг; 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 20:1, об./об.) с получением требуемого продукта (140 мг; выход: 86,03%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 489 [M+H]⁺.

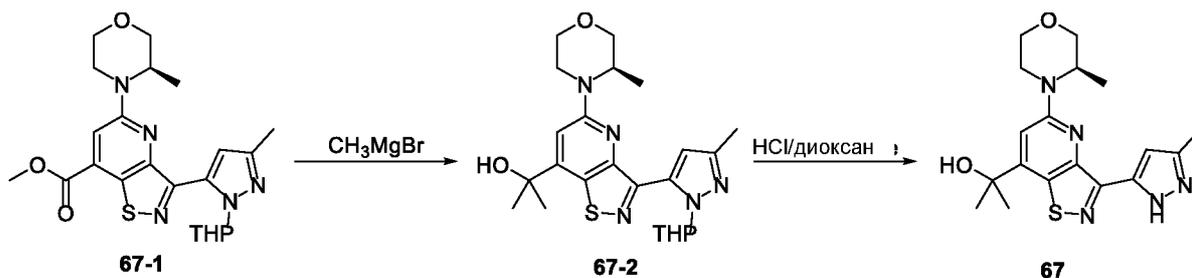
Стадия 5. 3-[5-Метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



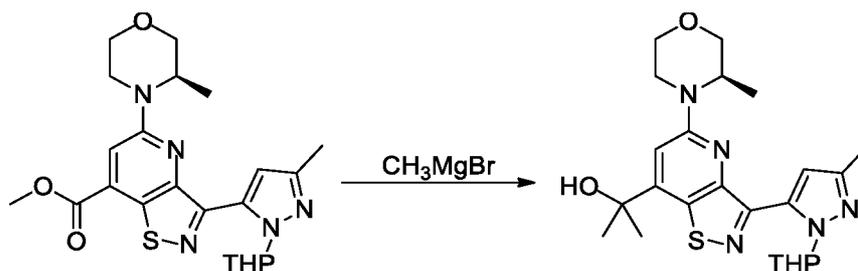
В раствор 3-{5-метил-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (140 мг; 0,29 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15 мг; выход: 12,94%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 405 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 7.62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 4H).

Пример 67

Синтез (R)-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ола

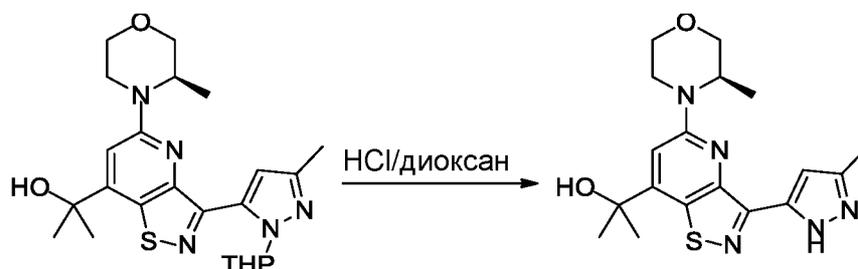


Стадия 1. 2-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)пропан-2-ол



В раствор метил-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-карбоксилата (70 мг; 0,15 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C по каплям добавляли бромид метилмагния (3 М в этиловом эфире; 0,15 мл; 0,46 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли EA (30 мл). Органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (35 мг; выход: 50%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 458 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-2-(3-(3-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)пропан-2-ол

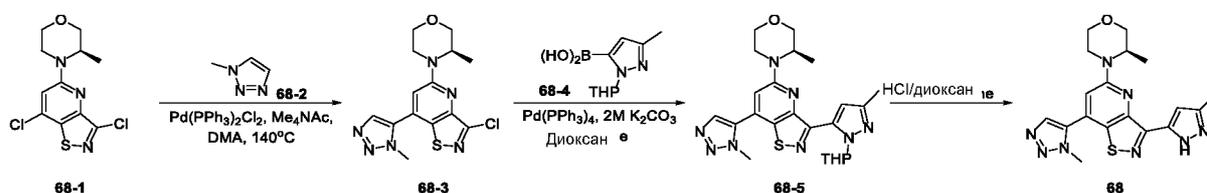


Смесь 2-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)пропан-2-ола (30 мг; 0,07 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную

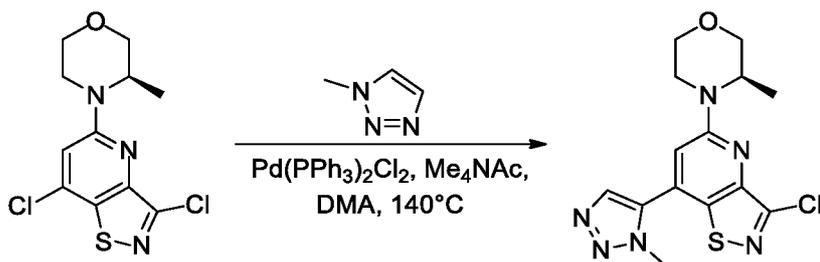
смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (17 мг; выход: 69,42%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 374 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.95 (d, $J=103,8$ Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.09 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 4.02 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3.81 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3.57 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 3.22 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.21 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 68

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

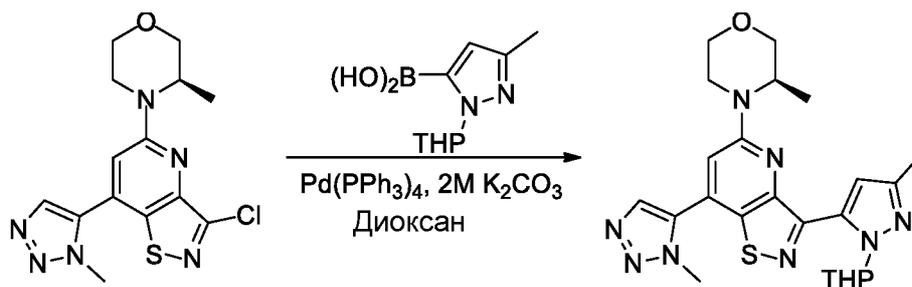


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



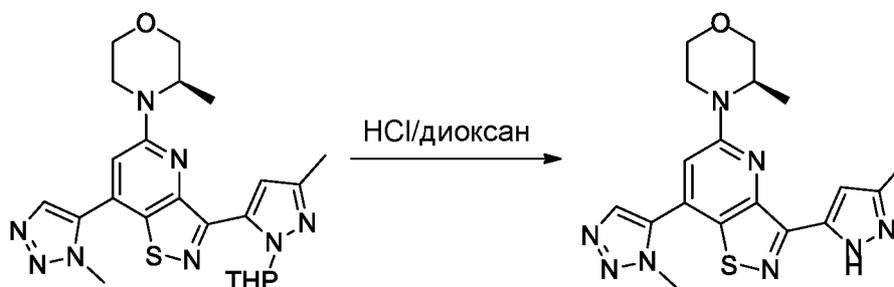
В смесь (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (250 мг; 0,82 ммоль), 1-метил-1H-1,2,3-триазола (410 мг; 4,93 ммоль) и Me_4NAc (289 мг; 2,46 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (115 мг; 0,164 ммоль). Смесь перемешивали при $140^\circ C$ в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь вливали в H_2O и экстрагировали EA (30 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 69%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 351 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В смесь (R)-4-(3-хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,29 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (180 мг; 0,86 ммоль) и K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,7 мл; 1,42 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (66 мг; 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 44%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 481 $[M+H]^+$.

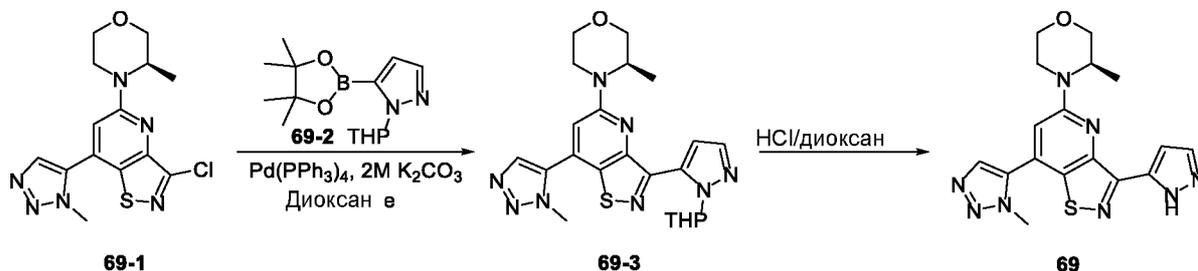
Стадия 3. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



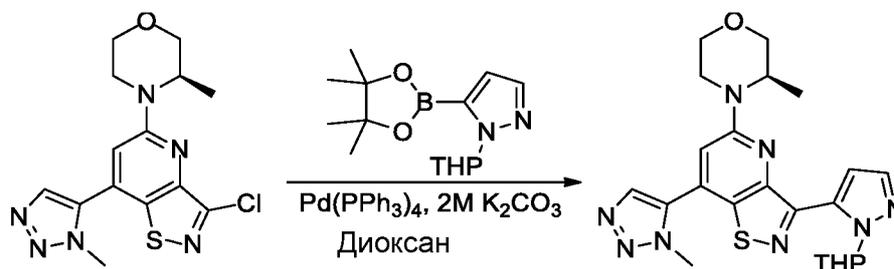
В смесь (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (60 мг; 0,13 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeCN в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (18 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 397 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.12 (d, $J=127,1$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.06 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 3.83 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 69

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

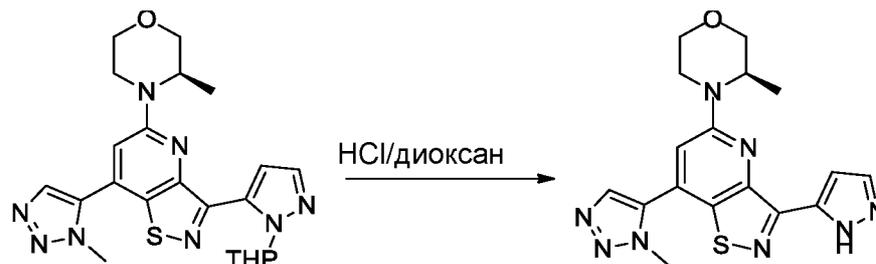


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В смесь (R)-4-(3-хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (95 мг; 0,27 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (226 мг; 0,81 ммоль) и K_2CO_3 (2 М в H_2O ; 0,68 мл; 1,36 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (63 мг; 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (52 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 467 $[M+H]^+$.

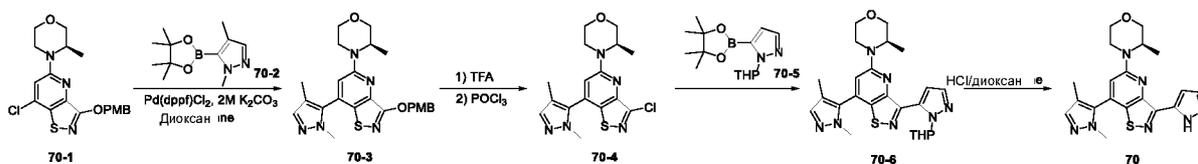
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



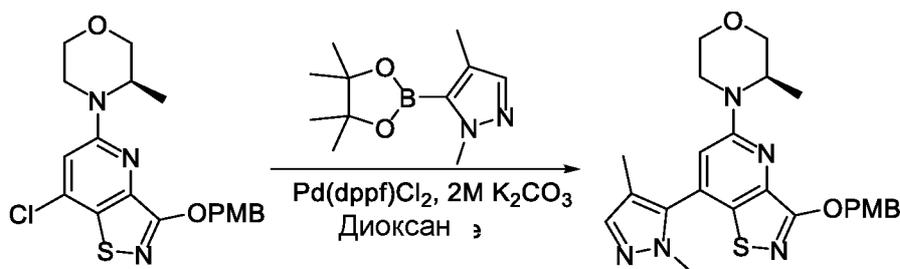
В смесь (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (52 мг; 0,11 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeCN в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (8 мг; выход: 19%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 383 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.53 (d, J=193,9 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 4.05 (dd, J=10,5, 1,3 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.59 (dd, J=12,4, 10,8 Гц, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 1.27 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 70

Синтез (R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина



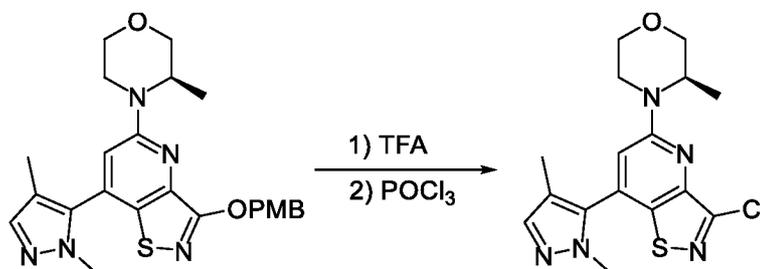
Стадия 1. (R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-((4-метоксибензил)окси)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(7-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (500 мг; 1,232 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (547,17 мг; 2,464 ммоль), K₂CO₃ (1,848 мг; 3,695 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (90,13 мг; 0,123 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 3:1, об./об.) с

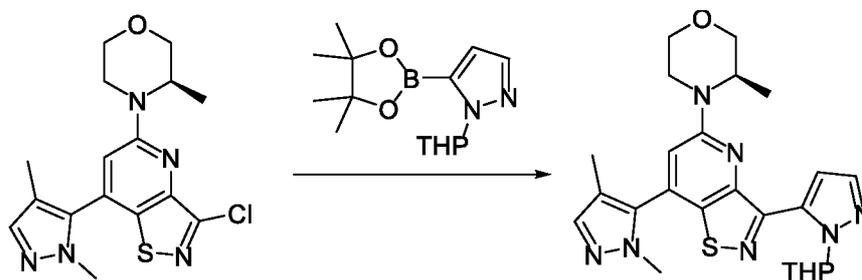
получением требуемого продукта (520 мг; 1,117 ммоль; 90,67%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 466 (M+H)⁺.

Стадия 2. (R)-4-(3-Хлор-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-((4-метоксибензил)окси)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (520 мг; 1,117 ммоль) в TFA (10 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в толуоле (30 мл) и в смесь добавляли DIEA (диизопропилэтиламин) (0,738 мл; 4,468 ммоль) и POCl₃ (0,416 мл; 4,468 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (130 мг; 0,357 ммоль; 31,99%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 364 (M+H)⁺.

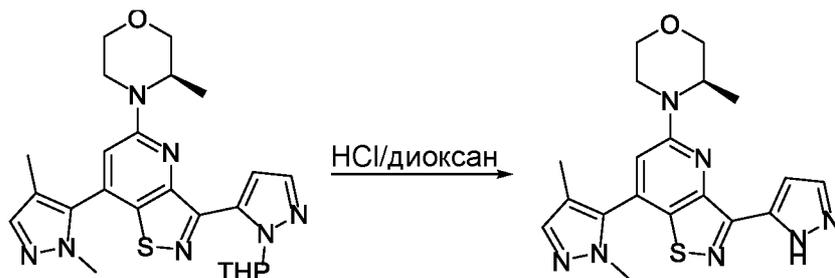
Стадия 3. (3R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3-хлор-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (60 мг; 0,165 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (91,73 мг; 0,330 ммоль), K₂CO₃ (0,247 мл; 0,495 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (19,05 мг; 0,016 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную

смесь разбавляли EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (35 мг; 0,073 ммоль; 44,26%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 480 (M+H)⁺ 496 (M+H)⁺.

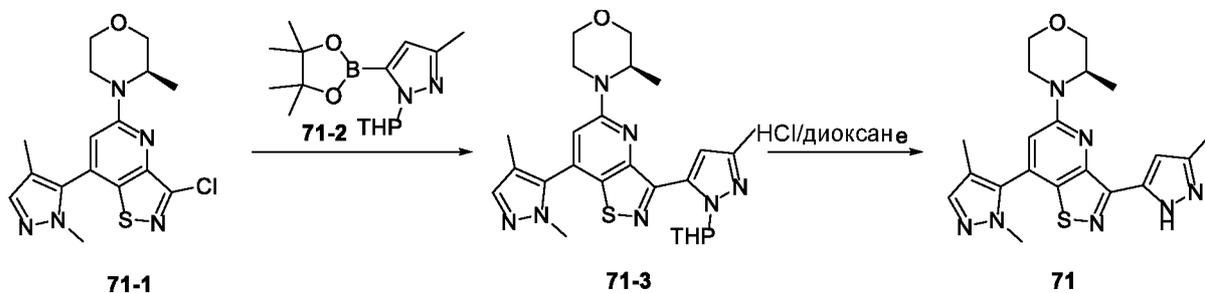
Стадия 4. (R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



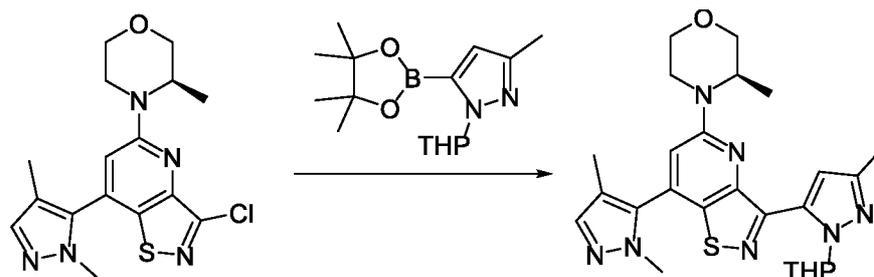
Раствор (3R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (35 мг; 0,073 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; 0,025 ммоль; 34,65%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 396 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.72 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.57 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4.21 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4.04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.27 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 71

Синтез (R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина

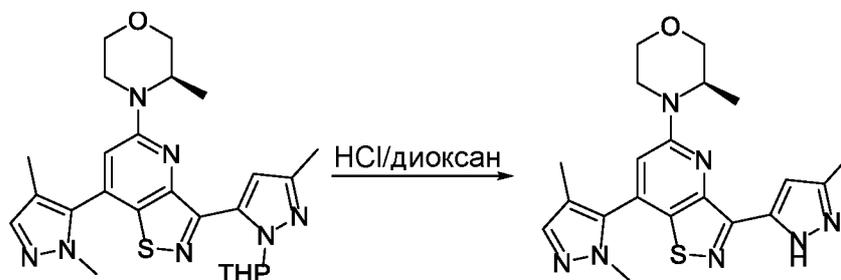


Стадия 1. (3R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3-хлор-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (60 мг; 0,165 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (144,54 мг; 0,495 ммоль), K₂CO₃ (68,37 мг; 0,495 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (19,05 мг; 0,016 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (35 мг; 0,071 ммоль; 43,00%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 494 (M+H)⁺ 410 (M+H)⁺.

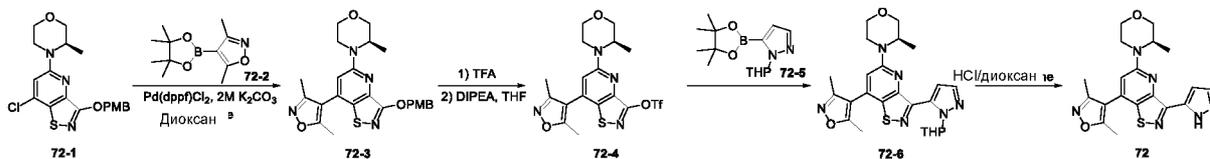
Стадия 2. (R)-4-(7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



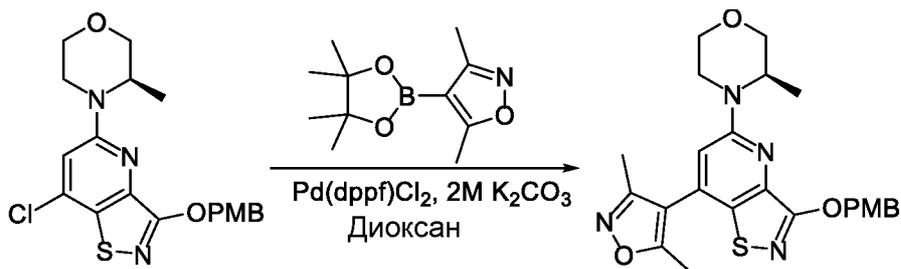
Раствор (3R)-4-(7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (35 мг; 0,071 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15 мг; 0,037 ммоль; 51,66%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 410 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.55 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4.21 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4.04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.29-3.23(m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.26 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 72

Синтез (R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина

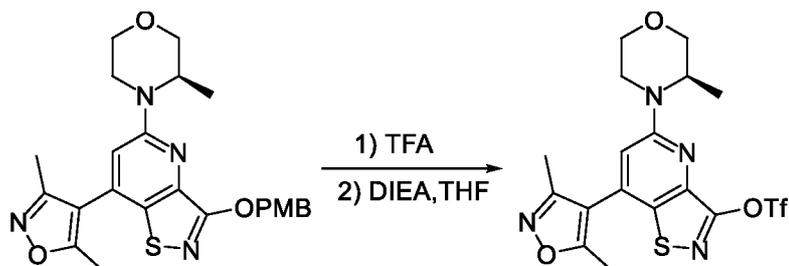


Стадия 1. (R)-4-(7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-((4-метоксибензил)окси)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(7-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (350 мг; 0,862 ммоль) в диоксане (13 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (121,53 мг; 0,862 ммоль), K_2CO_3 (1,293 мл; 2,587 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (63,09 мг; 0,086 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором $NaCl$, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 5:1, об./об.) с получением требуемого продукта (220 мг; 0,472 ммоль; 54,69%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 467 ($M+H$)⁺.

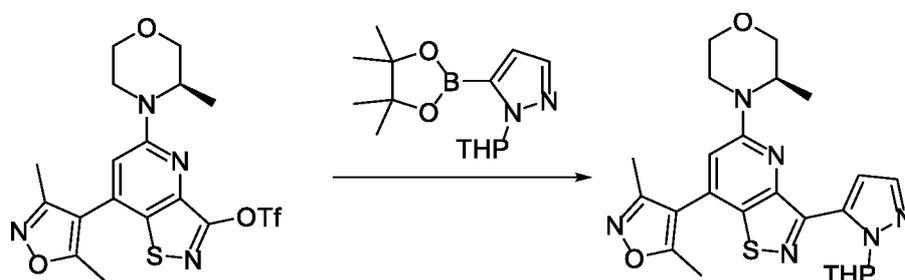
Стадия 2. (R)-4-(3-Хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-((4-метоксибензил)окси)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (220 мг; 0,472 ммоль) в ТФА (5 мл). Смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что

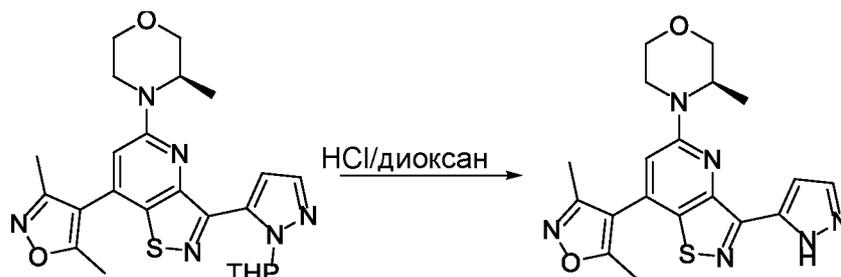
взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в THF (10 мл), в смесь добавляли DIEA (0,390 мл; 2,358 ммоль) и N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (505,37 мг; 1,415 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 4:1, об./об.) с получением требуемого продукта (170 мг; 0,355 ммоль; 75,35%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 478 (M+H)⁺.

Стадия 3. (R)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфонат



В раствор (R)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (85 мг; 0,178 ммоль) в DME (3 мл) добавляли 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозол (98,83 мг; 0,355 ммоль), K₂CO (0,266 мл; 0,533 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (13,00 мг; 0,018 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (30 мг; 0,062 ммоль; 35,14%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 480 (M+H)⁺ 396 (M+H)⁺.

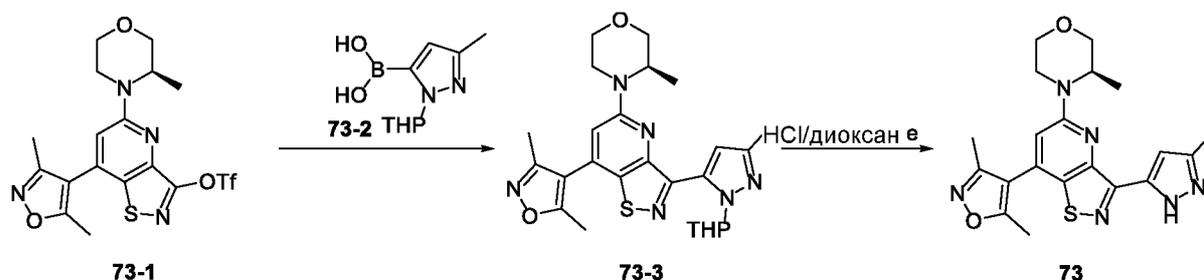
Стадия 4. (R)-4-(7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-(1H-пирозол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



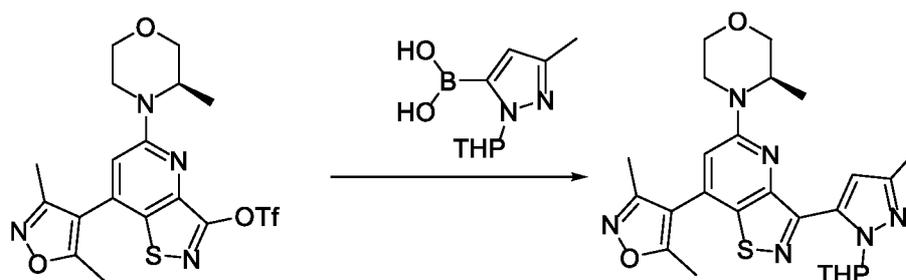
Раствор (3R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (30 мг; 0,062 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6 мг; 0,015 ммоль; 24,24%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 396 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.55 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4.18 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4.04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.72 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.57m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 73

Синтез (R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина



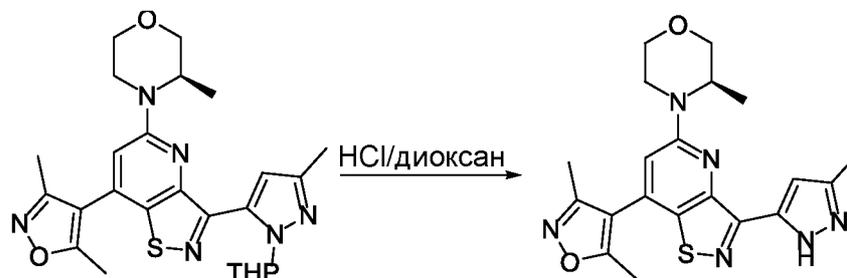
Стадия 1. (3R)-4-(7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (85 мг; 0,178 ммоль) в DME (3 мл) добавляли 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (74,77 мг; 0,356 ммоль), K₂CO₃ (0,266 мл; 0,533 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (13,00 мг; 0,018 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ

(DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (20 мг; 0,040 ммоль; 22,72%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 494 (M+H)⁺ 410 (M+H)⁺.

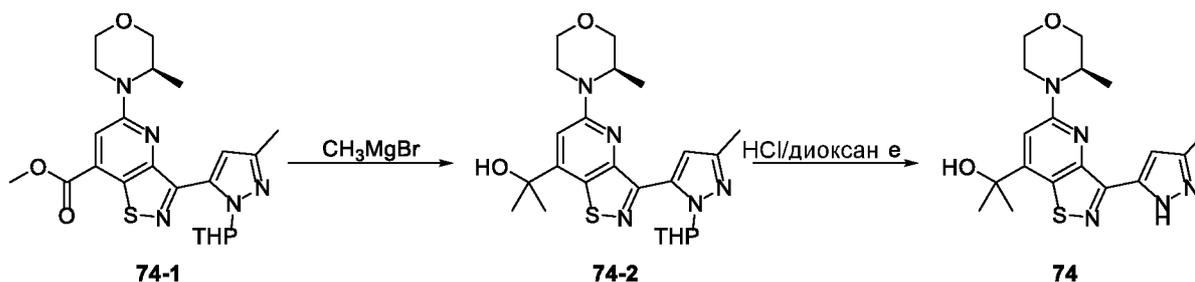
Стадия 2. (R)-4-(7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



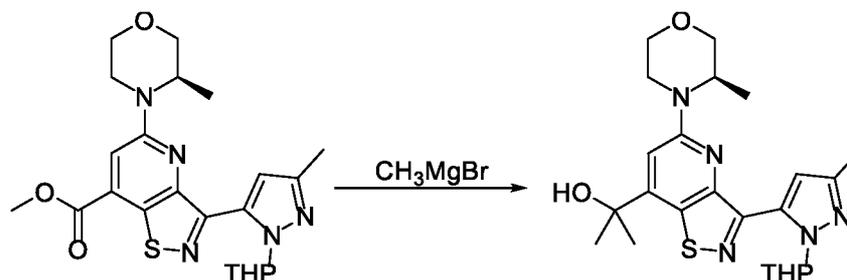
Раствор (3R)-4-(7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (20 мг; 0,040 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (6 мг; 0,015 ммоль; 36,14%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 411 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.53 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4.18 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4.04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.73 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.58 (t, J=10,3 Гц, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 74

Синтез (R)-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ол

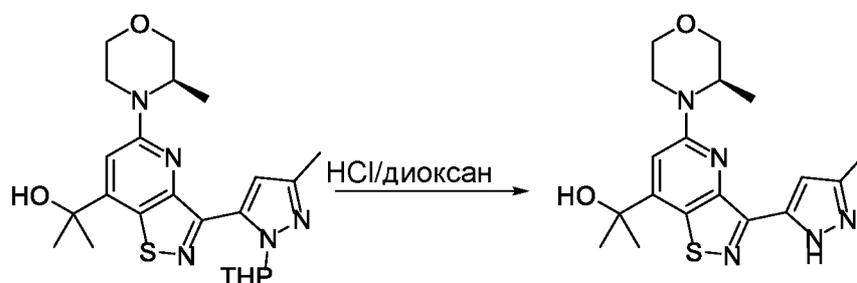


Стадия 1. 2-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ол



В раствор метил-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-карбоксилата (70 мг; 0,153 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (в этиловом эфире) (0,153 мл; 0,459 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и разбавляли ЕА. Органический слой отделяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (35 мг; 0,076 ммоль; 49,99%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 458 (M+H)⁺.

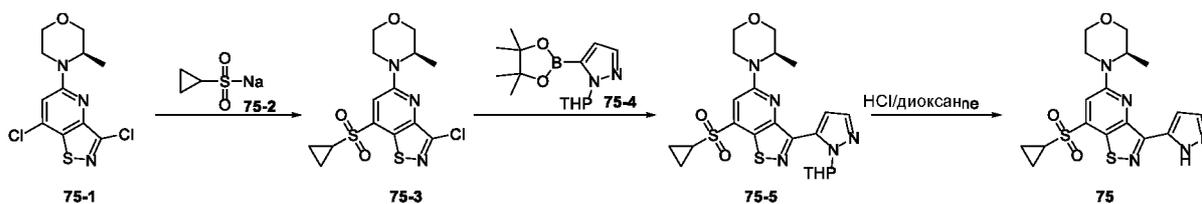
Стадия 2. (R)-2-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ол



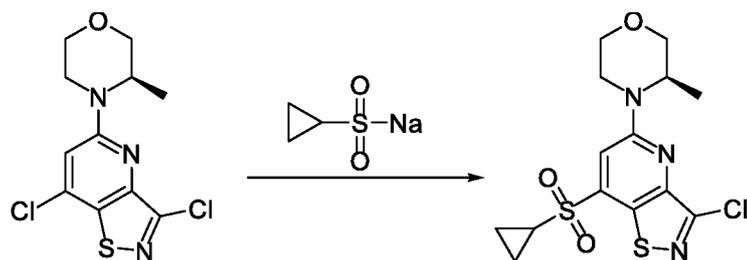
Раствор 2-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ола (30 мг; 0,066 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 М) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (17 мг; 0,046 ммоль; 69,42%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 374 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.95 (d, J=103,8 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.09 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4.02 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.72 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3.57 (t, J=10,8 Гц, 1H), 3.22 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.21 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 75

Синтез (R)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло-[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина

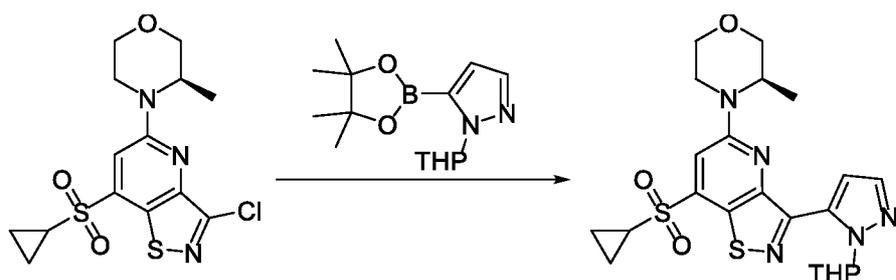


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-7-(циклопропилсульфонил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3,7-дихлоризотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (150 мг; 0,493 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли циклопропансульфинат натрия (94,77 мг; 0,740 ммоль) и Cs_2CO_3 (321,32 мг; 0,986 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным NaCl, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (70 мг; 0,187 ммоль; 37,97%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.28 (s, 1H), 4.46 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4.17 (dd, $J=13,4, 2,5$ Гц, 1H), 4.10 (dd, $J=11,5, 3,7$ Гц, 1H), 3.88 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.81 (dd, $J=11,6, 3,0$ Гц, 1H), 3.66 (td, $J=11,9, 3,0$ Гц, 1H), 3.41 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=4,6, 2,2$ Гц, 2H), 1.36 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1.12 (dd, $J=7,9, 2,0$ Гц, 2H).

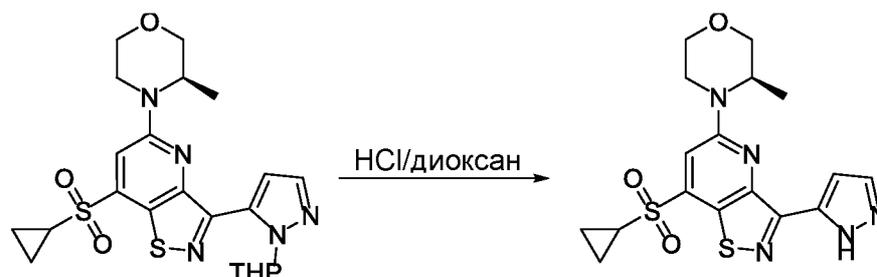
Стадия 2. (3R)-4-(7-(Циклопропилсульфонил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3-хлор-7-(циклопропилсульфонил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (60 мг; 0,160 ммоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (94,36 мг; 0,481 ммоль), K_2CO_3 (0,241 мл; 0,481 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,74 мг; 0,016 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, далее

промывали насыщенным NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; 0,102 ммоль; 63,64%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 489 (M+H)⁺.

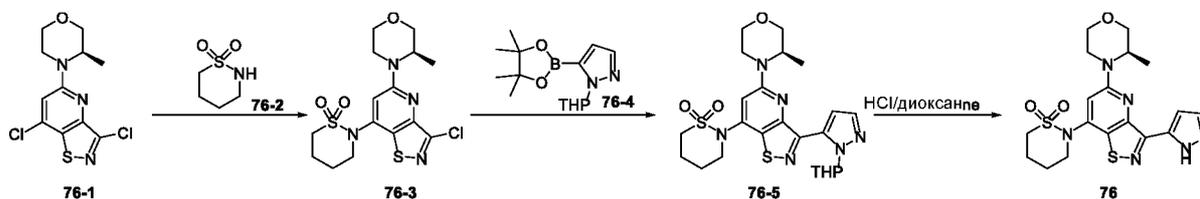
Стадия 3. (R)-4-(7-(Циклопропилсульфонил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



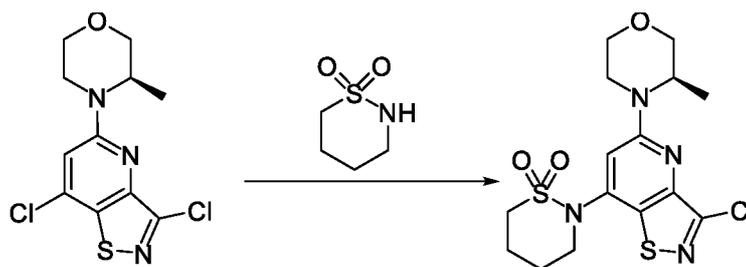
Раствор (R)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (50 мг; 0,102 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% TFA) с получением требуемого продукта (10 мг; 0,025 ммоль; 24,15%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 406 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.55 (d, J=174,5 Гц, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.19 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.83 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.73 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3.58 (dd, J=11,6, 9,1 Гц, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 1.29 (d, J=3,4 Гц, 2H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1.16 (dd, J=7,8, 2,3 Гц, 2H).

Пример 76

Синтез 1,1-диоксида (R)-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана

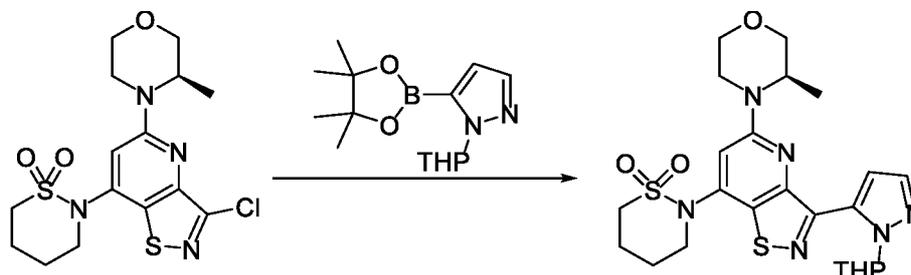


Стадия 1. 1,1-Диоксид (R)-2-(3-хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана



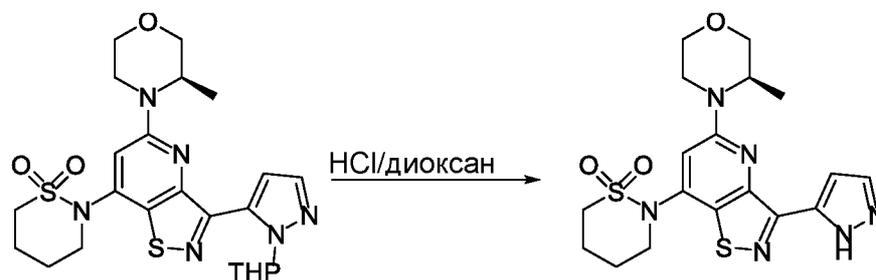
В раствор (R)-4-(3,7-дихлоризотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (150 мг; 0,493 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 1,1-диоксид 1,2-тиазинана (99,99 мг; 0,740 ммоль), Cs₂CO₃ (321,32 мг; 0,986 ммоль) и Pd(OAc)₂ (11,07 мг; 0,049 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; 0,124 ммоль; 25,17%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 403 (M+H)⁺.

Стадия 2. 1,1-Диоксид 2-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана



В раствор 1,1-диоксида (R)-2-(3-хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана (50 мг; 0,124 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (69,03 мг; 0,248 ммоль), K₂CO₃ (0,186 мл; 0,372 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (143,39 мг; 0,124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (30 мг; 0,058 ммоль; 46,61%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 519 (M+H)⁺.

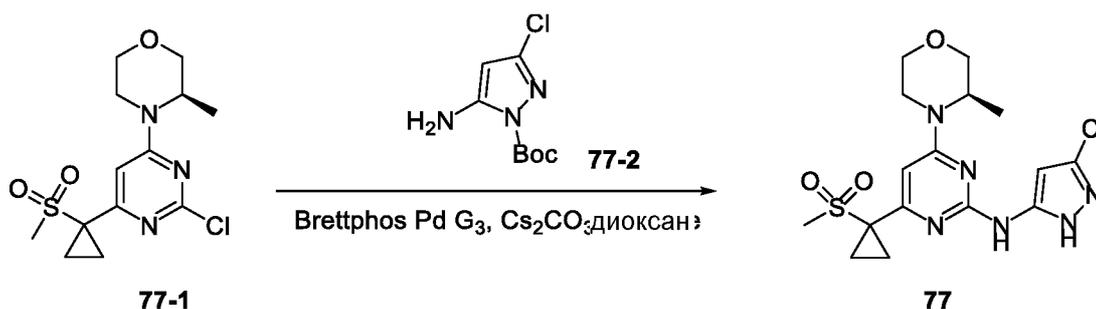
Стадия 3. 1,1-Диоксид (R)-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана



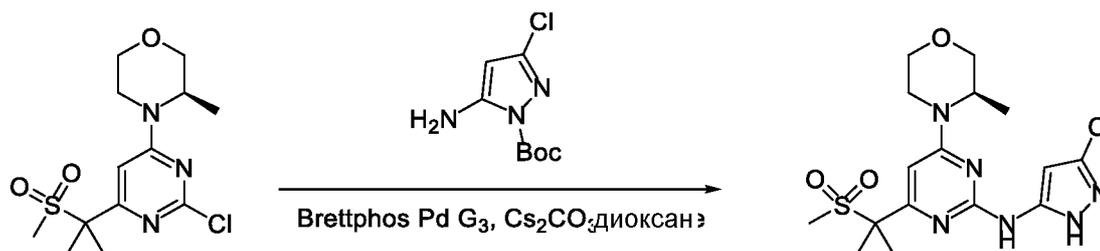
Раствор 1,1-диоксида 2-(5-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-1,2-тиазинана (30 мг; 0,058 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% TFA) с получением требуемого продукта (10 мг; 0,023 ммоль; 39,79%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 435 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.46 (d, J=166,0 Гц, 1H), 7.77 (d, J=88,4 Гц, 1H), 7.35 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.82 (dd, J=13,8, 8,4 Гц, 3H), 3.69 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.22 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 77

Синтез (R)-N-(3-хлор-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-2-амина



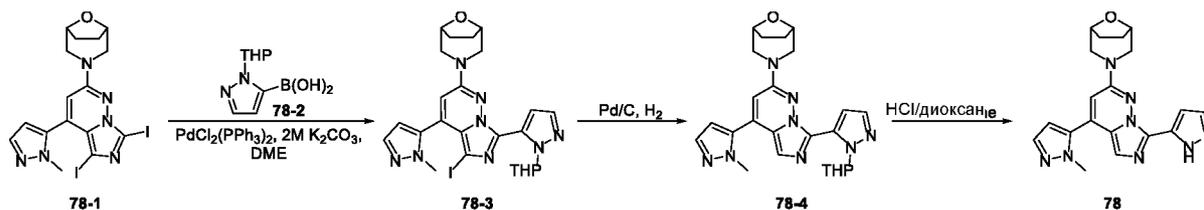
Стадия 1. (R)-N-(3-Хлор-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-2-амин



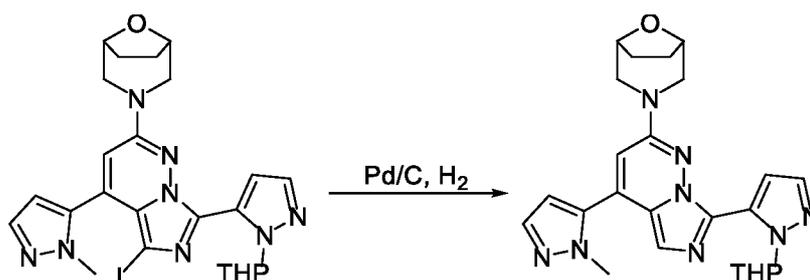
В раствор (3R)-4-[2-хлор-6-(1-метансульфонилциклопропил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (87 мг; 0,26 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-карбоксилата (86 мг; 0,39 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли предкатализатор BrettPhos Pd G3 (24 мг; 0,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (172 мг; 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (С18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (43 мг; выход: 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.02 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.73 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.58 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.43 (td, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3.19-3.10 (m, 4H), 1.63 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.19 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 78

Синтез 3-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

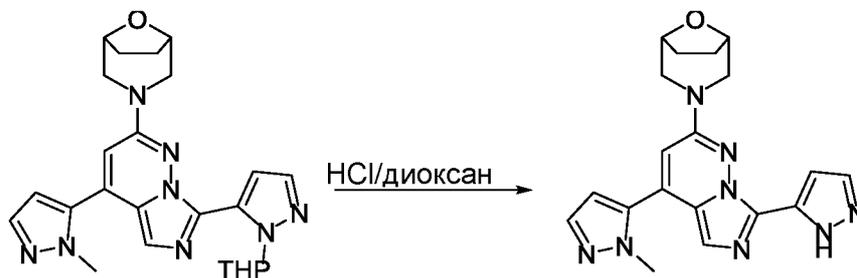


Стадия 1. 3-[4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



В раствор 3-[5-йод-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (250 мг; 0,426 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (0,044 мл; 0,426 ммоль) в атмосфере H₂ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 3-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (100 мг; 0,217 ммоль; 50,93%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 461 (M+H)⁺.

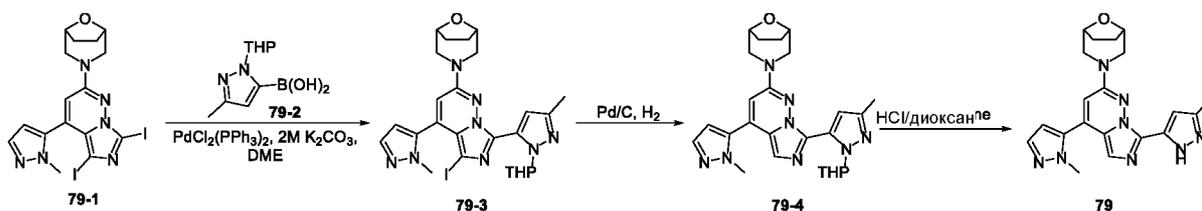
Стадия 2. 3-[4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



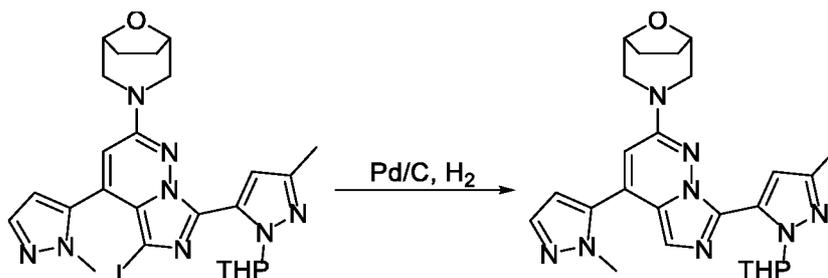
В раствор 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (100 мг; 0,217 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали H₂O и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (7 мг; 0,019 ммоль; 8,56%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 377(M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (d, *J*=14,5 Гц, 3H), 3.93 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 1.87 (s, 4H).

Пример 79

Синтез 3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

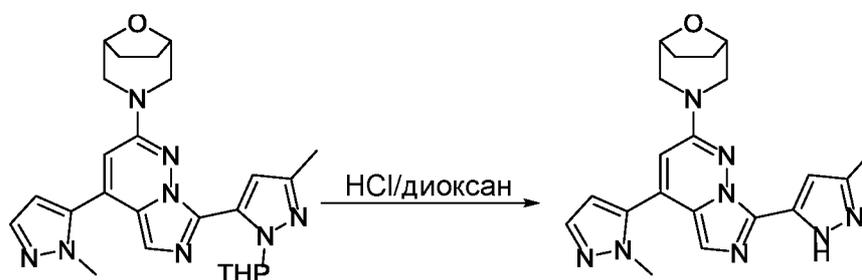


Стадия 1. 3-{7-[3-Метил-1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



В раствор 3-{5-йод-7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (150 мг; 0,250 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (0,026 мл; 0,250 ммоль) в защитной атмосфере H_2 и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 3-{7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (96 мг; 0,202 ммоль; 80,98%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 475 (M+H)⁺.

Стадия 2. 3-[4-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

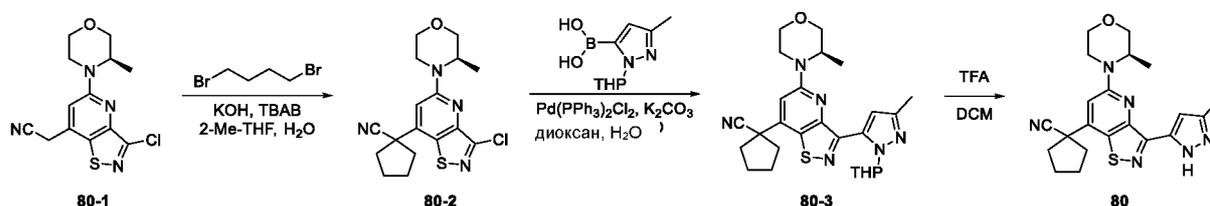


В раствор 3-{7-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (96 мг; 0,202 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали H_2O и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта 3-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (10 мг; 0,026 ммоль; 12,66%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 391 (M+H)⁺.

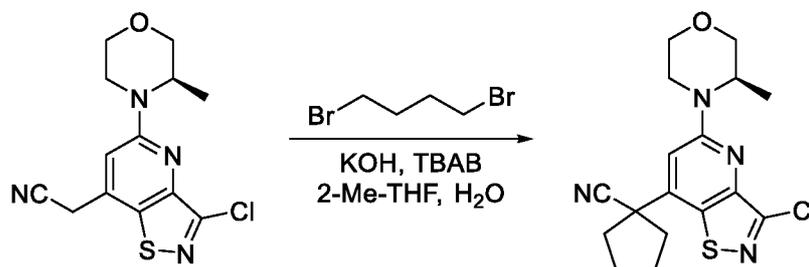
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3.18 (dd, J=12,5, 2,2 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (s, 4H).

Пример 80

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила

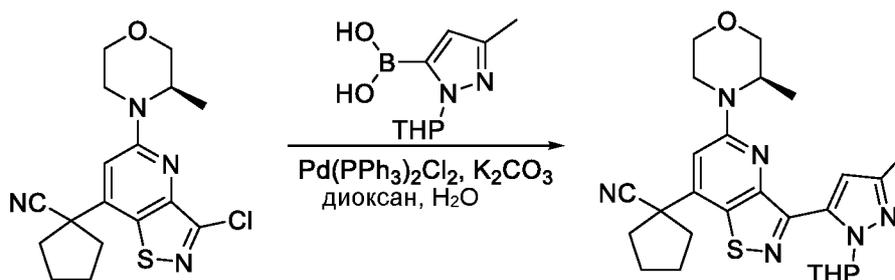


Стадия 1. (R)-1-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}ацетонитрила (152 мг; 0,492 ммоль), 1,4-дибромбутана (0,235 мл; 1,969 ммоль), KOH (552,40 мг; 9,845 ммоль) и TBAB (0,031 мл; 0,098 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (140 мг; 0,386 ммоль; 78,37%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 362,9, 364,8.

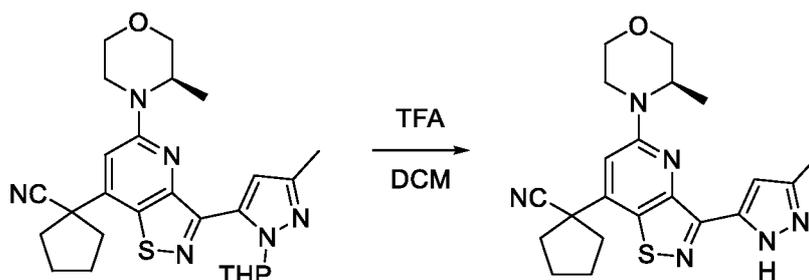
Стадия 2. 1-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (140 мг; 0,386 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (324,13 мг; 1,543 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (56,46 мг; 0,077 ммоль) и K₂CO₃ (266,60 мг; 1,929 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~80% этилацетата в

петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (91 мг; 0,185 ммоль; 47,88%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H-THP) составляет 408,9.

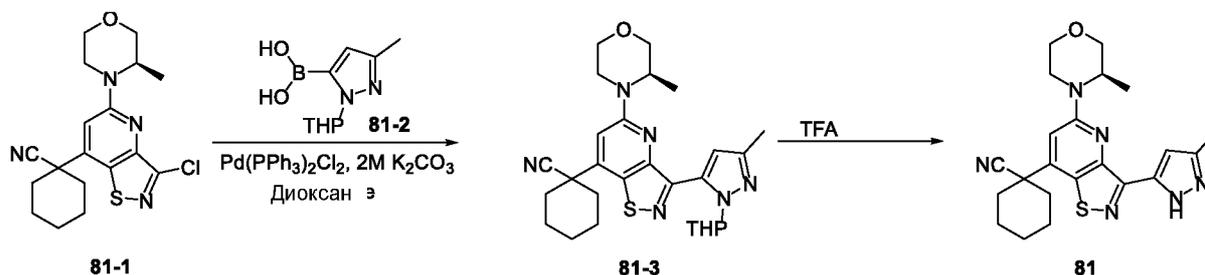
Стадия 3. (R)-1-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



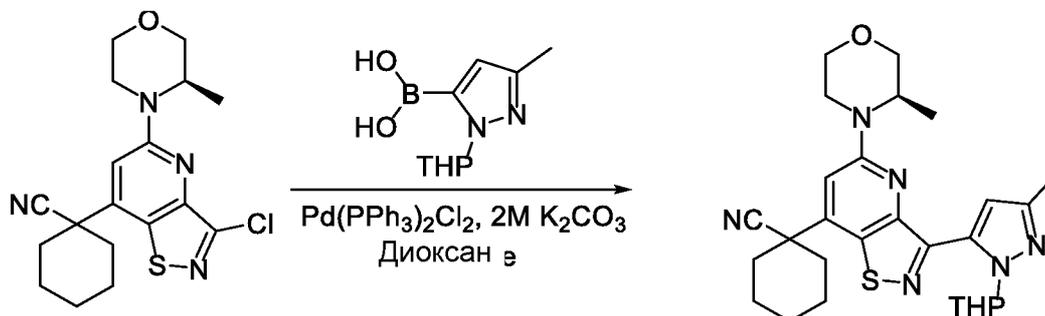
В раствор 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (91 мг; 0,185 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта 1-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]циклопентан-1-карбонитрила (44,2 мг; 0,108 ммоль; 58,57%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 408,9. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.10 (d, J=123,6 Гц, 1H), 7.15 (d, J=14,6 Гц, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.13 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4.04 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3.82 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.71 (dd, J=11,4, 2,7 Гц, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 5H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.24 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 81

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрила

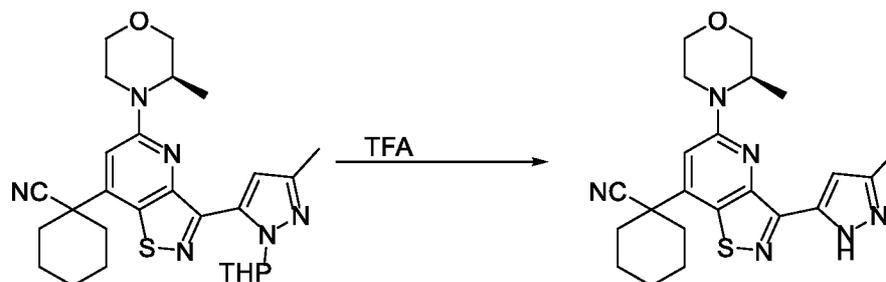


Стадия 1. 1-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (130 мг; 0,34 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (290 мг; 1,38 ммоль), PdCl₂(dppf) (50 мг; 0,06 ммоль) и K₂CO₃(2,0 М в H₂O; 0,70 мл; 1,40 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (139 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 507 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-1-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбонитрил

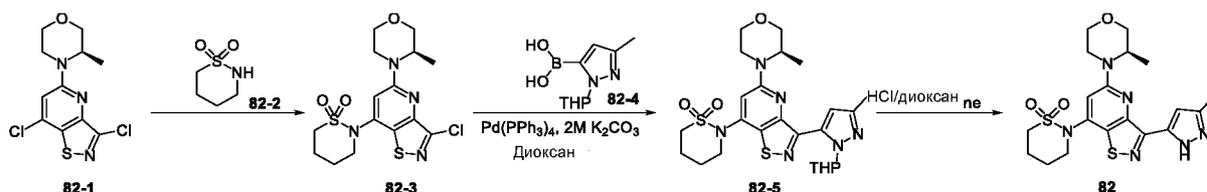


Смесь 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (139 мг; 0,27 ммоль) в TFA (5,0 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 17%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 423 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.10 (d, J=123,2 Гц, 1H), 7.15 (dd, J=26,7, 15,1 Гц, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.09 (dd, J=35,7, 11,7 Гц, 2H), 3.83 (d, J=11,2

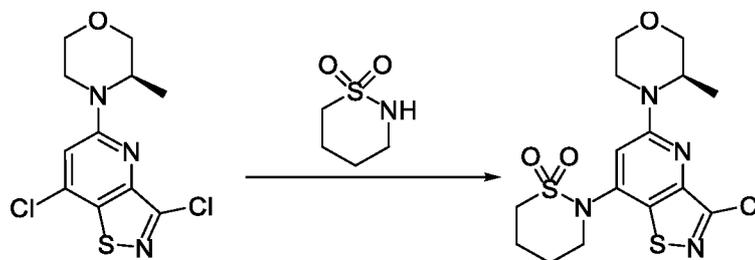
Гц, 1H), 3.71 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3.57 (t, J=10,7 Гц, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.38-2.27 (m, 5H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.93 (d, J=14,1 Гц, 2H), 1.74 (dt, J=39,1, 13,3 Гц, 3H), 1.37 (dd, J=17,4, 8,4 Гц, 1H), 1.25 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 82

Синтез 2-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]-1λ⁶,2-тиазинан-1,1-диона

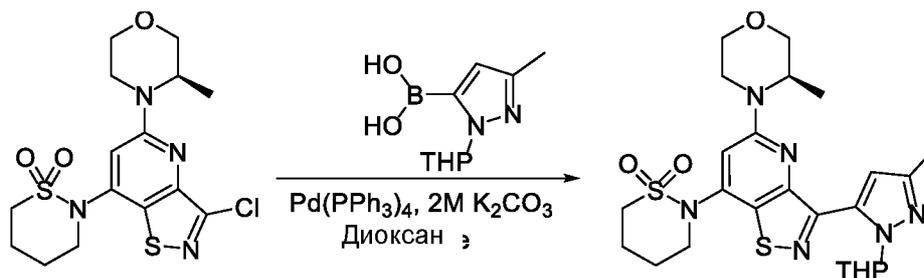


Стадия 1. 2-{3-Хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил}-1λ⁶,2-тиазинан-1,1-дион



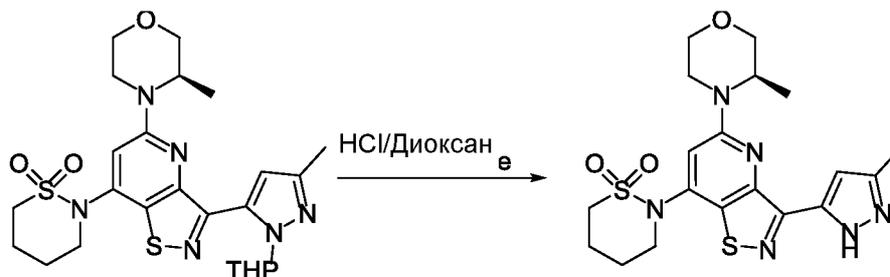
В раствор (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (200 мг; 0,657 ммоль) и 1λ⁶,2-тиазинан-1,1-диона (177,76 мг; 1,315 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (14,76 мг; 0,066 ммоль), XantPhos (76,08 мг; 0,131 ммоль) и CS₂CO₃ (428,43 мг; 1,315 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли DCM и водой. Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным раствором NaCl и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью Biotage (PE:EA, 2:1) с получением 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-1λ⁶,2-тиазинан-1,1-диона (110 мг; 0,273 ммоль; 41,52%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 403 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2-{3-[3-Метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-1λ⁶,2-тиазинан-1,1-дион



В раствор 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил}-1λ⁶,2-тиазианан-1,1-диона (100 мг; 0,248 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновую кислоту (156,38 мг; 0,745 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (28,68 мг; 0,025 ммоль), K₂CO₃ (68,60 мг; 0,496 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли ЕА и водой. Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта 2-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-1λ⁶,2-тиазианан-1,1-диона (50 мг; 0,094 ммоль; 37,82%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 533 (M+H)⁺.

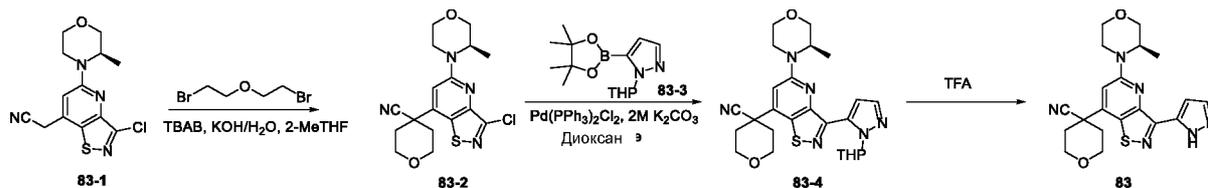
Стадия 3. 2-[3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]-1λ⁶,2-тиазианан-1,1-дион



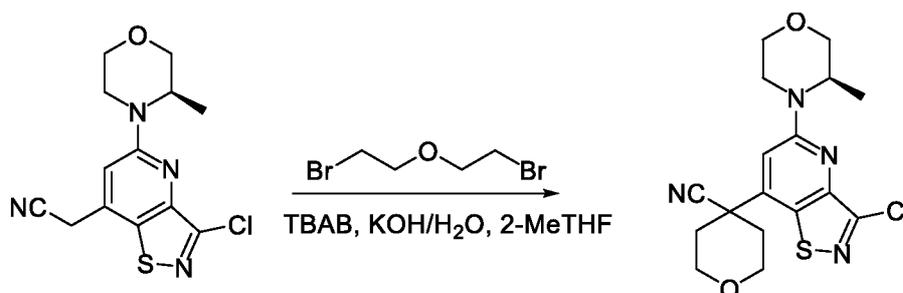
В раствор 2-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-1λ⁶,2-тиазианан-1,1-диона (50 мг; 0,094 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали H₂O и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта, 2-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]-1λ⁶,2-тиазианан-1,1-диона (11 мг, 0,025 ммоль; 26,13%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 449 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.07 (d, J=112,8 Гц, 1H), 7.09 (d, J=9,6 Гц, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.19-3.96 (m, 2H), 3.91-3.75 (m, 3H), 3.72 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3.57 (td, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.24 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 83

Синтез (R)-4-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила

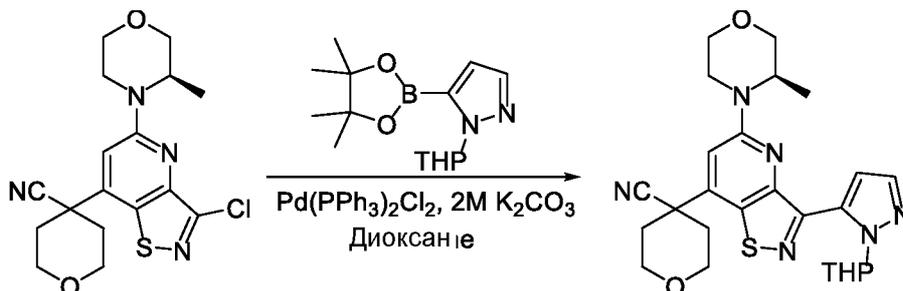


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}ацетонитрила (260 мг; 0,84 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (783 мг; 3,37 ммоль), КОН (10,0 М в H₂O; 1,6 мл; 16,0 ммоль) и ТВАВ (54 мг; 0,16 ммоль) в 2-МТНФ (2-метилтетрагидрофуран) (16 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (134 мг; выход: 42%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 379 [M+H]⁺.

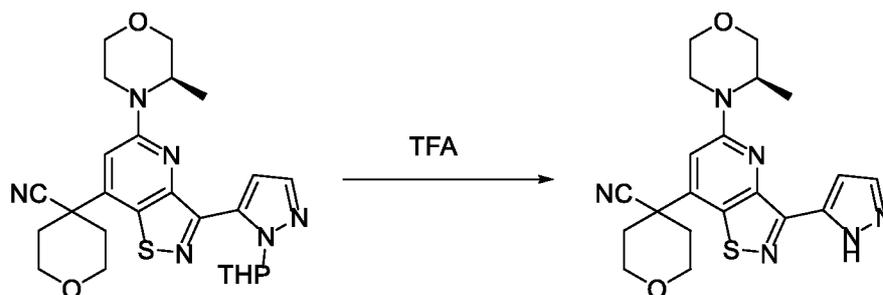
Стадия 2. 4-(5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Смесь 4-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (60 мг; 0,15 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (110 мг; 0,39 ммоль), PdCl₂(dppf) (23 мг; 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,23 мл; 0,47 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали ЕА (50

мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 51%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 495 [M+H]⁺.

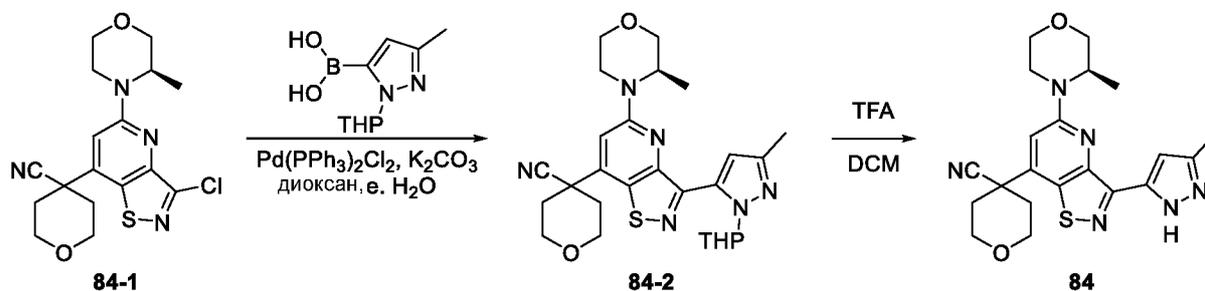
Стадия 3. (R)-4-(5-(3-Метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил



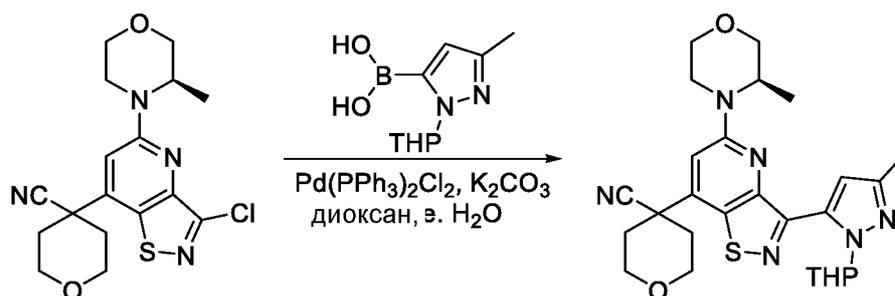
Смесь 4-{5-[3-(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (47 мг; 0,09 ммоль) в TFA (3,0 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 25%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 411 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.51 (d, J=174,9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=87,4 Гц, 1H), 7.40 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.87-3.68 (m, 4H), 3.56 (dd, J=11,6, 9,0 Гц, 1H), 3.27 (d, J=13,0 Гц, 1H), 2.38-2.27 (m, 4H), 1.25 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 84

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила

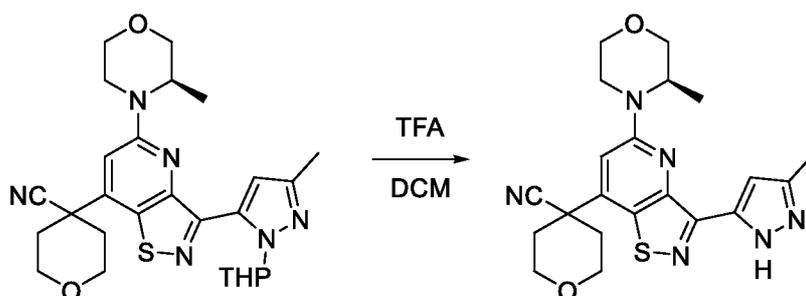


Стадия 1. 4-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил



Смесь 4-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (60 мг; 0,158 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (133,05 мг; 0,633 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (23,17 мг; 0,032 ммоль) и K₂CO₃ (552,84 мг; 4 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]-пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (47 мг; 0,092 ммоль; 58,35%). ЖХМС (ЭРИ+): *m/z* (M+H) составляет 508,9.

Стадия 2. (R)-4-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил

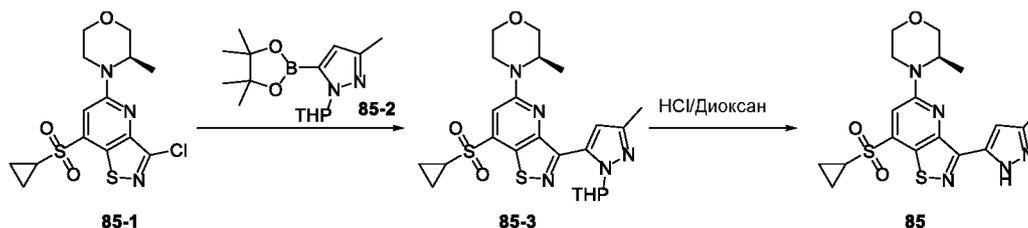


В раствор 4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (47 мг; 0,092 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта 4-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил]оксан-4-карбонитрила

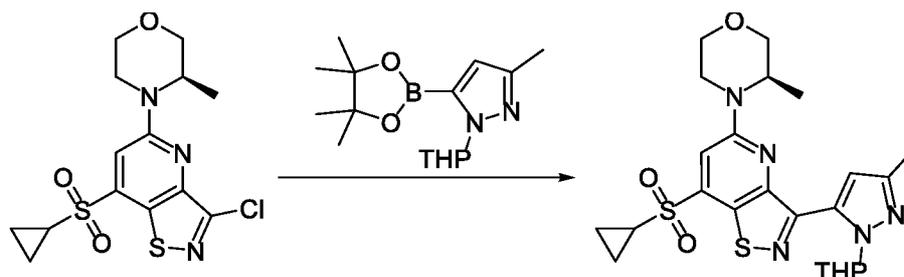
(16,2 мг; 0,038 ммоль; 41,29%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 424,8. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.11 (d, $J=123,3$ Гц, 1H), 7.29-7.04 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.19-4.01 (m, 4H), 3.86-3.68 (m, 4H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 7H), 1.25 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 85

Синтез (R)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло-[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина

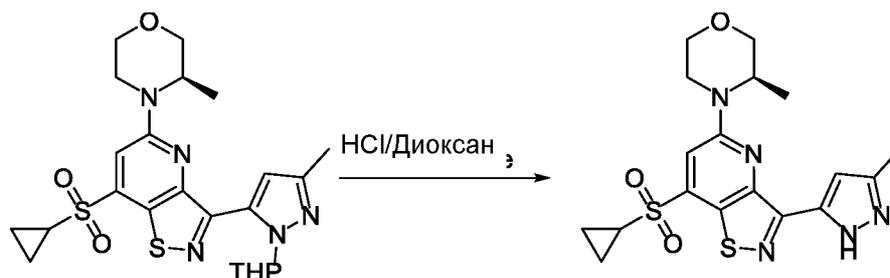


Стадия 1. (R)-4-(7-(Циклопропилсульфонил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор (R)-4-(3-хлор-7-(циклопропилсульфонил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (70 мг; 0,187 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (117,97 мг; 0,562 ммоль), K_2CO_3 (0,468 мл; 0,936 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21,63 мг; 0,019 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 30:1, об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; 0,159 ммоль; 84,84%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 504 (M+H) $^+$.

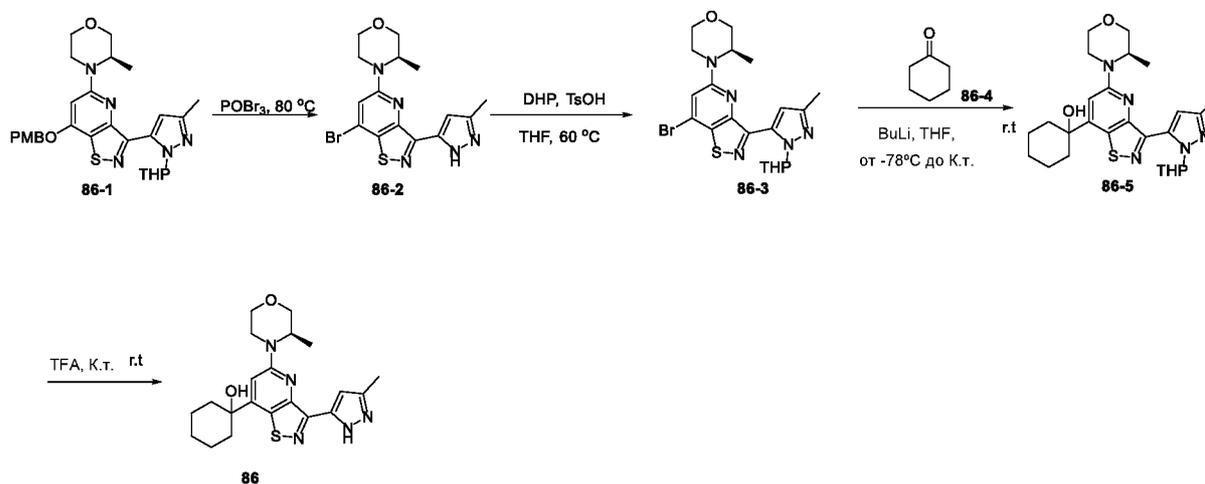
Стадия 2. (R)-4-(7-(Циклопропилсульфонил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



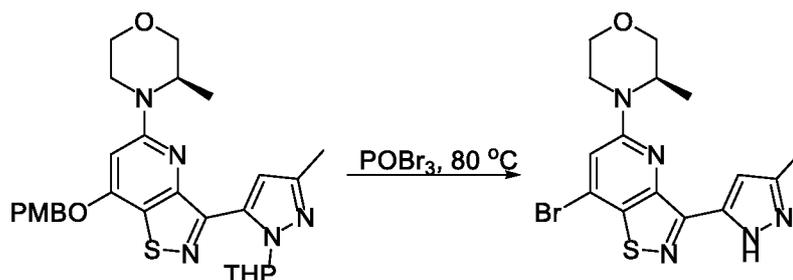
Раствор (3R)-4-(7-(циклопропилсульфонил)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (80 мг; 0,159 ммоль) в растворе HCl (4 M в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% TFA) с получением требуемого продукта (35 мг; 0,083 ммоль; 52,52%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 420 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.60 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4.19 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.84 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.73 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3.59 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3.32 (dd, J=12,6, 9,0 Гц, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.16 (dd, J=7,8, 2,4 Гц, 2H).

Пример 86

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ола

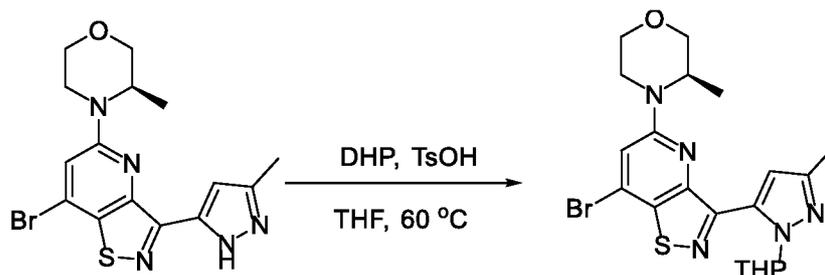


Стадия 1. (R)-4-(7-Бром-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



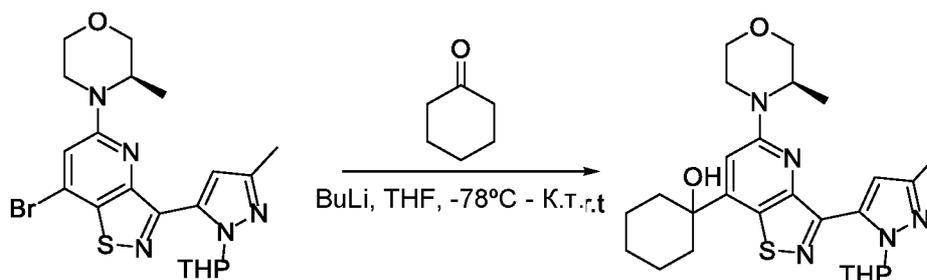
Смесь (3R)-4-{7-[(4-метоксифенил)метокси]-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-б]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (200 мг; 0,37 ммоль) и POBr_3 (200 мг; 0,37 ммоль) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали H_2O . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке для флэш-хроматографии, элюируя смесью DCM:MeOH, 20:1, с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 33%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (3R)-4-(7-Бром-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-б]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



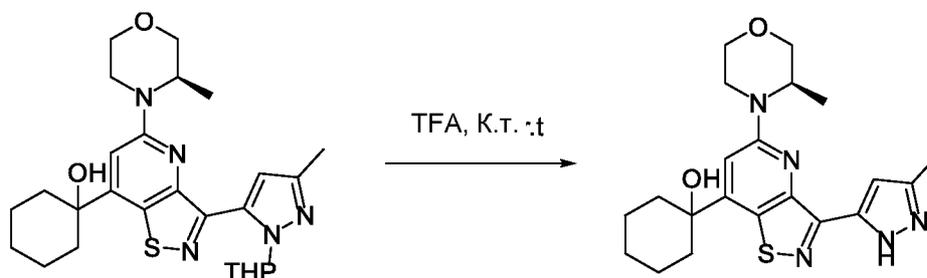
Смесь (3R)-4-[7-бром-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-б]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,25 ммоль), DHP (95 мг; 1,14 ммоль) и TsOH (*para*-толуолсульфоновая кислота) (8 мг; 0,05 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 65°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA и промывали H_2O . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (38 мг; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 1-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-б]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ол



В раствор (3R)-4-{7-бром-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (38 мг; 0,08 ммоль) и циклогексанона (39 мг; 0,39 ммоль) в безводном THF (3 мл) медленно добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане; 0,12 мл; 0,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ЕА. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 1:1, об./об.) с получением требуемого продукта (17 мг; выход: 43%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

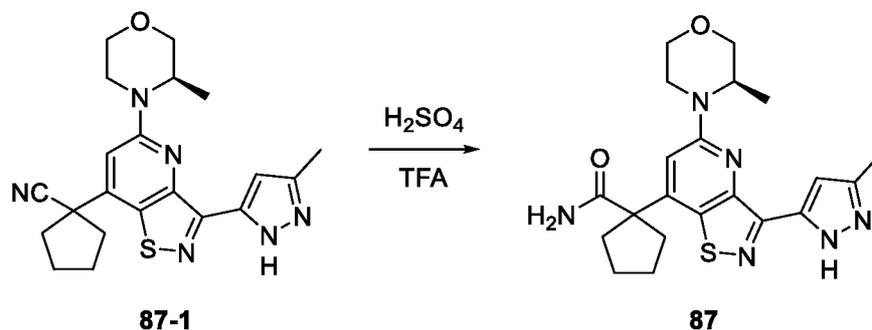
Стадия 4. (R)-1-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ол



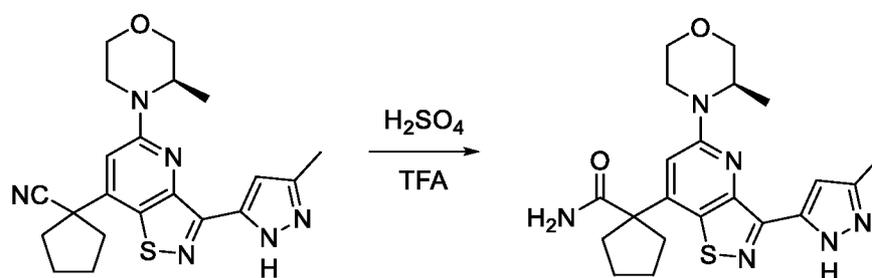
Смесь 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-ола (22 мг; 0,04 ммоль) в смеси DCM/TFA (об./об.; 2 мл/1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После концентрирования остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (3 мг; выход: 16%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.55 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4.10 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 4.03 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3.81 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3.57 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 3.20 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.58 (s, 2H), 1.36 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 1.25-1.20 (m, 4H).

Пример 87

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила



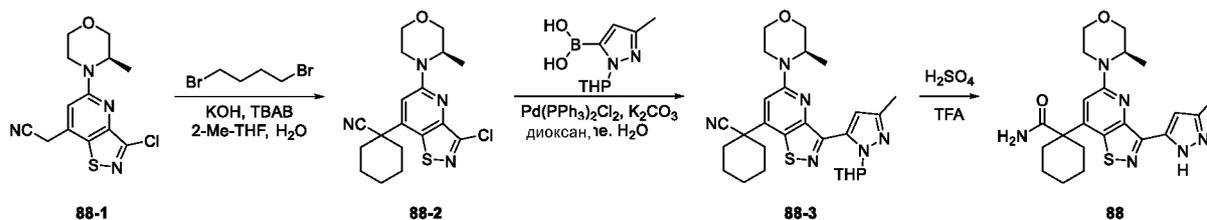
Стадия 1. (R)-1-(3-Хлор-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрил



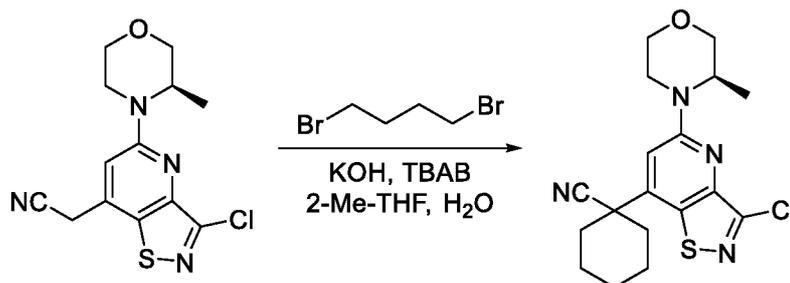
В раствор (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбонитрила (13 мг; 0,0318 ммоль) в TFA (3,5 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-карбоксамида (8,8 мг; 0,0206 ммоль; 64,83%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 426,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.24-6.97 (m, 4H), 4.52 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.83 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.26 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 88

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклогексан-1-карбоксамида

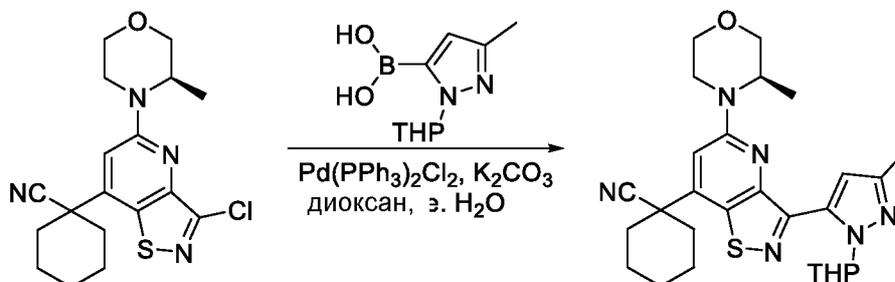


Стадия 1. 1-{3-Хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]-пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}ацетонитрила (174 мг; 0,563 ммоль), 1,5-дибромпентана (0,308 мл; 2,254 ммоль), KOH (632,35 мг; 11,270 ммоль) и TBAB (0,035 мл; 0,113 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (169 мг; 0,448 ммоль; 79,57%). ЖХМС (ЭРИ+): *m/z* (M+H) составляет 376,9, 378,8.

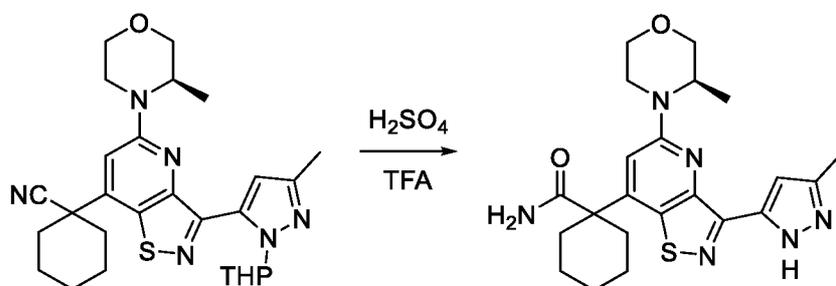
Стадия 2. 1-{3-[3-Метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (84 мг; 0,223 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (187,24 мг; 0,891 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (32,61 мг;

0,045 ммоль) и K_2CO_3 (110,57 мг; 0,8 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в течение ночи при $100^\circ C$ в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (79 мг; 0,156 ммоль; 69,96%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 506,9.

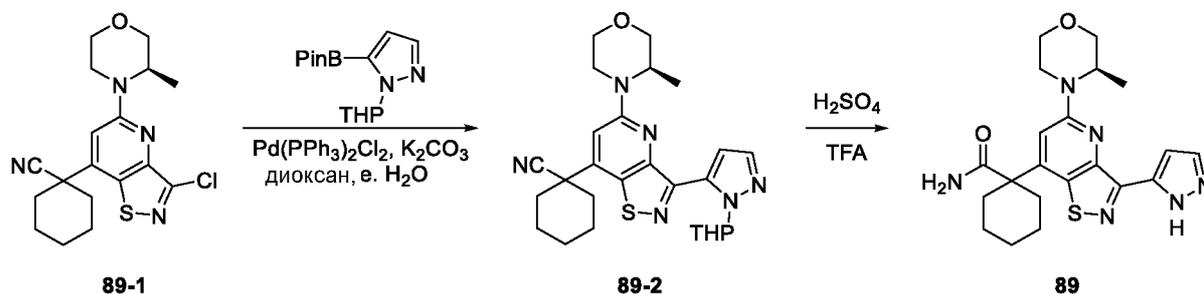
Стадия 3. 1-[3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]циклогексан-1-карбоксамид



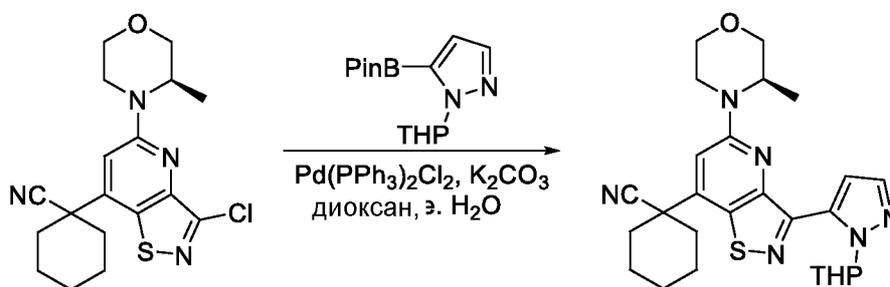
В раствор 1-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (79 мг; 0,156 ммоль) в TFA (3,5 мл) добавляли H_2SO_4 (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при $100^\circ C$ в атмосфере азота. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта 1-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]циклогексан-1-карбоксамид (16,4 мг; 0,037 ммоль; 23,87%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 440,9. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.80 (br, 1H), 7.17 (d, $J=18,1$ Гц, 2H), 7.08 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4.50 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4.06 (dd, $J=19,6, 8,3$ Гц, 2H), 3.83 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 5H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 89

Синтез 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбоксамид

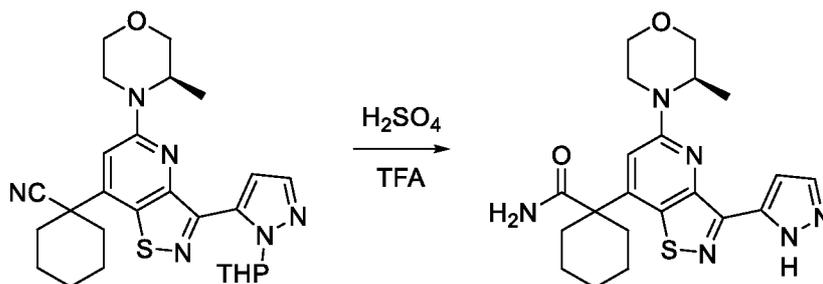


Стадия 1. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (84 мг; 0,223 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (123,98 мг; 0,446 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (32,61 мг; 0,045 ммоль) и K₂CO₃ (110,57 мг; 0,8 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбонитрила (70 мг; 0,142 ммоль; 63,76%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 492,8.

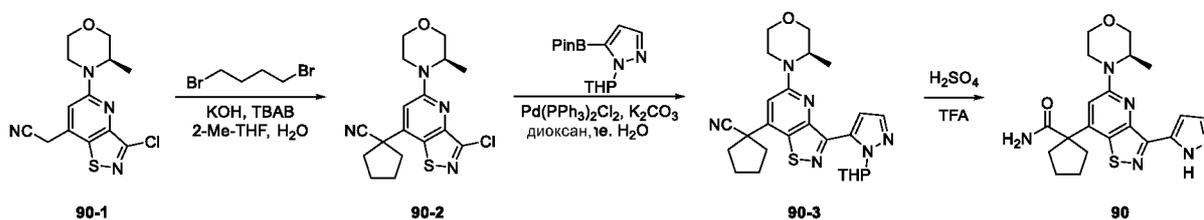
Стадия 2. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклогексан-1-карбоксамид



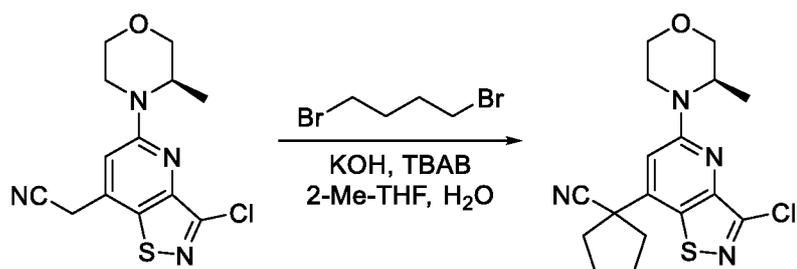
В раствор 1- $\{5-[(3R)-3\text{-метилморфолин-4-ил}]-3-[1-(\text{оксан-2-ил})-1\text{H-пиразол-5-ил}]-[1,2]\text{тиазоло}[4,5-b]\text{пиридин-7-ил}\}$ циклогексан-1-карбонитрила (70 мг; 0,142 ммоль) в TFA (3,5 мл) добавляли H_2SO_4 (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта 1- $\{5-[(3R)-3\text{-метилморфолин-4-ил}]-3-(1\text{H-пиразол-5-ил})-[1,2]\text{тиазоло}[4,5-b]\text{пиридин-7-ил}\}$ циклогексан-1-карбоксамида (22,4 мг; 0,053 ммоль; 36,96%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 426,9. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.60 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J=17,6$ Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.52 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4.07 (t, $J=13,0$ Гц, 2H), 3.83 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3.56 (dt, $J=11,6, 5,9$ Гц, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 5H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 90

Синтез 1- $\{5-[(3R)-3\text{-метилморфолин-4-ил}]-3-(1\text{H-пиразол-5-ил})-[1,2]\text{тиазоло}[4,5-b]\text{пиридин-7-ил}\}$ циклопентан-1-карбоксамида

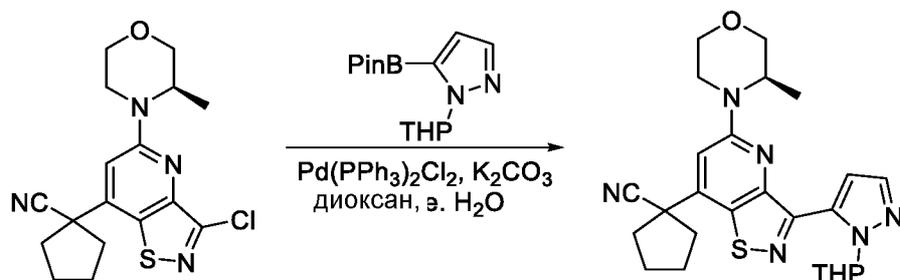


Стадия 1. 1- $\{3\text{-Хлор-5-}[(3R)-3\text{-метилморфолин-4-ил}]-[1,2]\text{тиазоло}[4,5-b]\text{пиридин-7-ил}\}$ циклопентан-1-карбонитрил



Смесь 2-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}ацетонитрила (100 мг; 0,324 ммоль), 1,4-дибромбутана (0,155 мл; 1,295 ммоль), KOH (363,42 мг; 6,477 ммоль) и TBAB (0,020 мл; 0,065 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (92 мг; 0,254 ммоль; 78,28%). ЖХМС (ЭРИ+): *m/z* (*M*+*H*) составляет 362,8, 364,9.

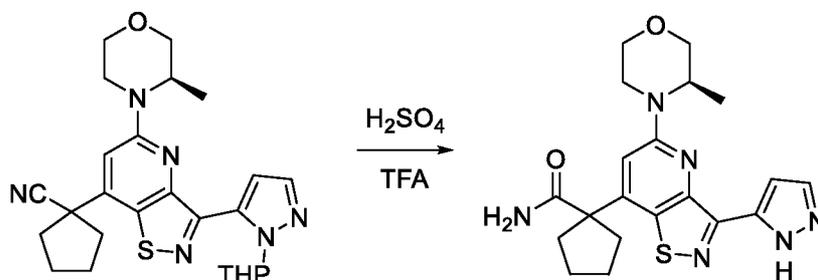
Стадия 2. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрил



Смесь 1-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (92 мг; 0,254 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (141,04 мг; 0,507 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (37,10 мг; 0,051 ммоль) и K₂CO₃ (110,57 мг; 0,8 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-

ил}циклопентан-1-карбонитрила (85 мг; 0,178 ммоль; 70,05%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 478,8.

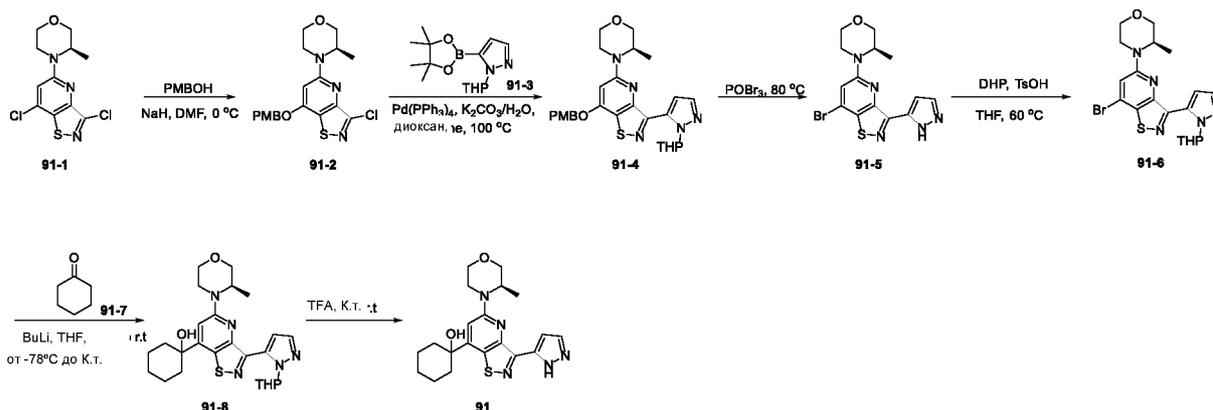
Стадия 3. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбоксамид



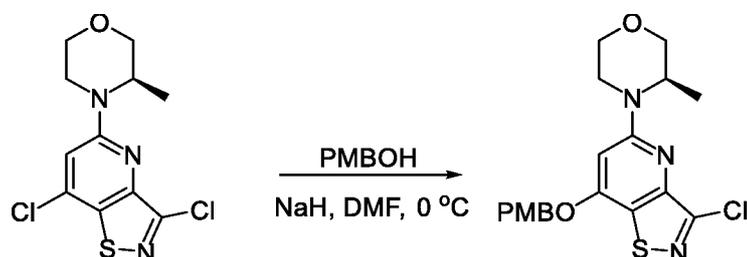
В раствор 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (40 мг; 0,084 ммоль) в TFA (3,5 мл) добавляли H_2SO_4 (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при $100^\circ C$ в атмосфере азота. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 20-95%, MeOH в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-циклопентан-1-карбоксамид (15,6 мг; 0,038 ммоль; 45,24%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 412,9. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.57 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.83 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.57 (dd, $J=11,6, 9,2$ Гц, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H), 1.26 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 91

Синтез (R)-1-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-7-ил)циклогексан-1-ола

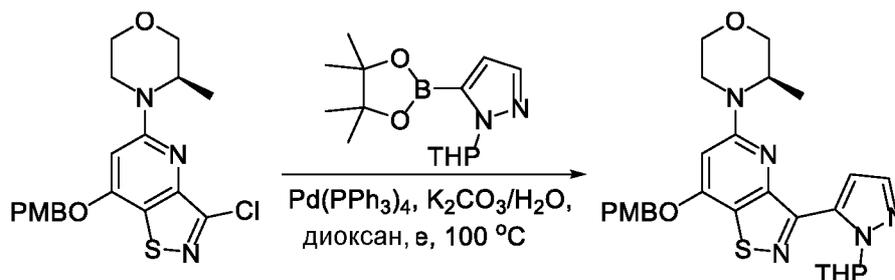


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-7-((4-метоксибензил)окси)изотиазоло[4,5-в]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



В раствор NaH (дисперсия в парафиновом масле; 60% (мас.); 0,4 г; 9,90 ммоль) в безводном DMF (15 мл) медленно добавляли раствор (4-метоксифенил)метанола (1,0 г; 7,23 ммоль) в безводном DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем в смесь одной порцией добавляли (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-в]пиридин-5-ил}-3-метилморфолин (2,0 г; 6,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали EA и объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке для флэш-хроматографии, элюируя смесью PE:EA 2:1, с получением требуемого продукта (1,18 г; выход: 44%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 406 [M+H]⁺.

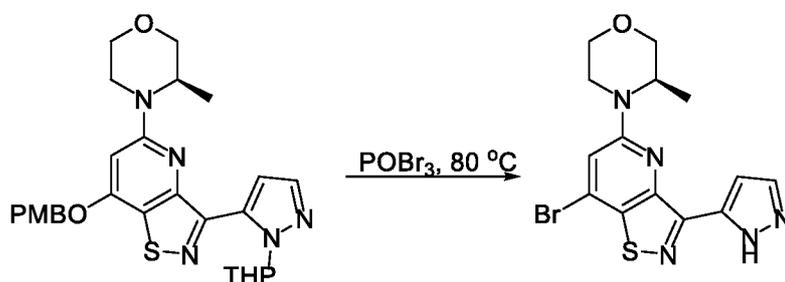
Стадия 2. (3R)-4-(7-((4-Метоксибензил)окси)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил)изотиазоло[4,5-в]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-{3-хлор-7-[(4-метоксифенил)метокси]-[1,2]тиазоло[4,5-в]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (500 мг; 1,23 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-

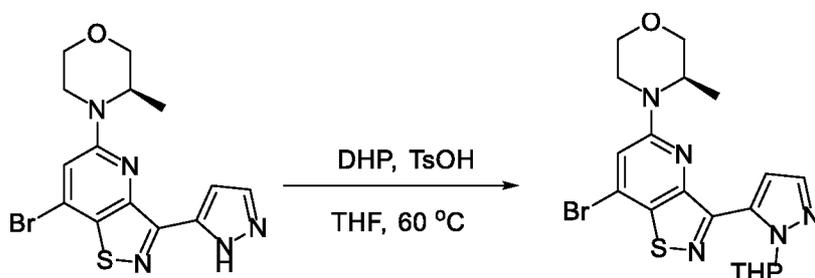
диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,02 г; 3,69 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (284 мг; 0,24 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 3,0 мл; 6,16 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), затем экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 522 [M+H]⁺.

Стадия 3. (R)-4-(7-Бром-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-{7-[(4-метоксифенил)метокси]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (200 мг; 0,38 ммоль) и POBr₃ (500 мг; 1,74 ммоль) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали H₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке для флэш-хроматографии, элюируя смесью DCM:MeOH 20:1, с получением требуемого продукта (64 мг; выход: 43%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 380 [M+H]⁺.

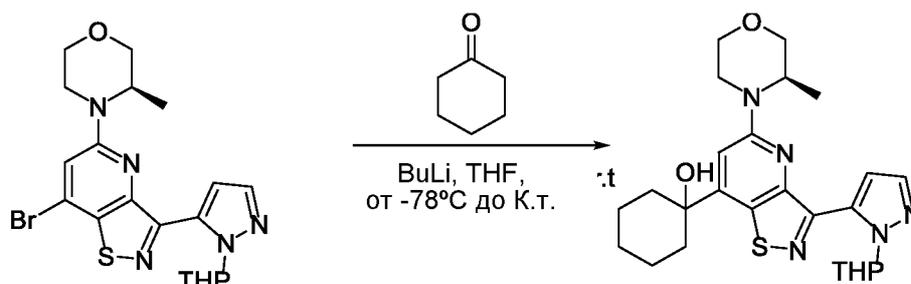
Стадия 4. (3R)-4-(7-Бром-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-[7-бром-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (64 мг; 0,16 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пирана (63 мг; 0,75 ммоль) и TsOH (5 мг; 0,03 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при 65°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь

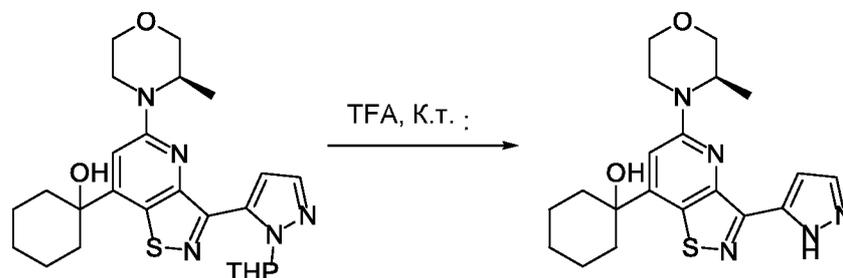
разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (64 мг; выход: 81%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 1-(5-((R)-3-Метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ол



В раствор (3R)-4-{7-бром-3-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (64 мг; 0,13 ммоль) и циклогексанона (40 мг; 0,41 ммоль) в безводном THF (2 мл) медленно добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане; 0,16 мл; 0,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ЕА. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА, 2:1, об./об.) с получением требуемого продукта (32 мг; выход: 48%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. (R)-1-(5-(3-Метилморфолино)-3-(1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклогексан-1-ол

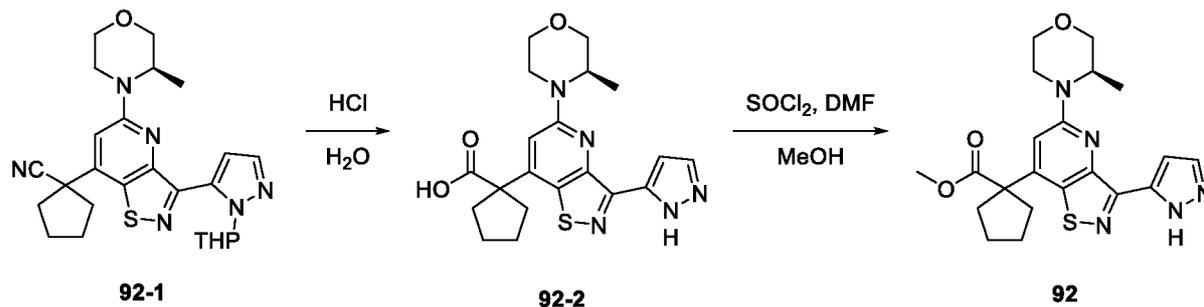


Смесь 1-{5-[3-(3-метилморфолин-4-ил)-3-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}циклогексан-1-ола (30 мг; 0,06 ммоль) в смеси DCM/TFA (об./об.; 1 мл/1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После концентрирования остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (5 мг;

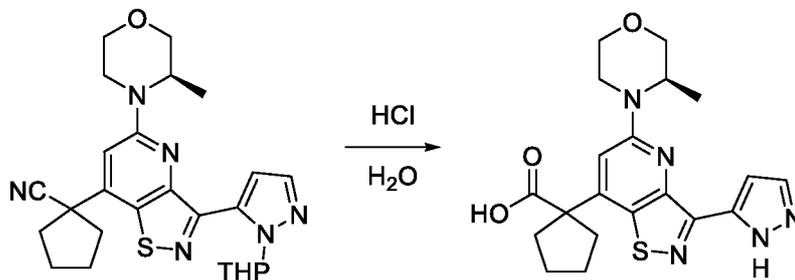
выход: 20%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 400 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.46 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.06 (dd, $J=33,0, 11,4$ Гц, 2H), 3.76 (dd, $J=36,6, 10,5$ Гц, 2H), 3.56 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 3.21 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1.81 (dd, $J=36,6, 11,9$ Гц, 6H), 1.58 (s, 2H), 1.36 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 1.25-1.12 (m, 4H).

Пример 92

Синтез 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбоксилата

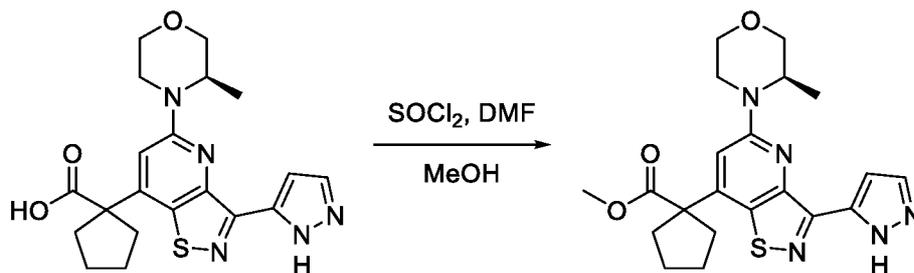


Стадия 1. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбоновая кислота



Раствор 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрила (67 мг; 0,140 ммоль) в HCl (12 мл; 144,000 ммоль; 37% в воде) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. После концентрирования под вакуумом остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением указанного в заголовке продукта 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-циклопентан-1-карбоновой кислоты (57 мг; 0,138 ммоль; 98,48%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 413,9.

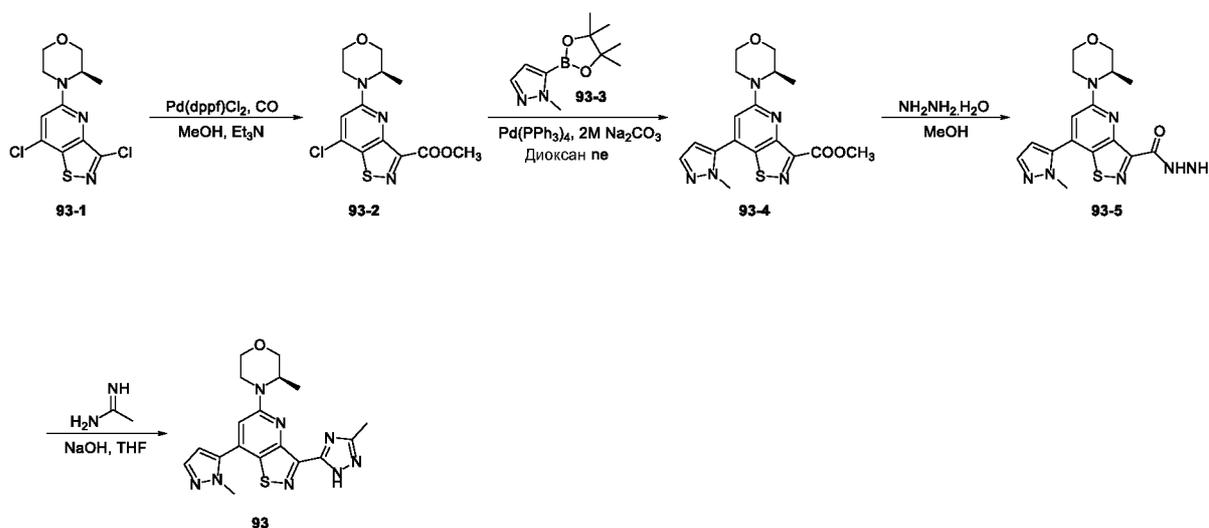
Стадия 2. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбоксилат



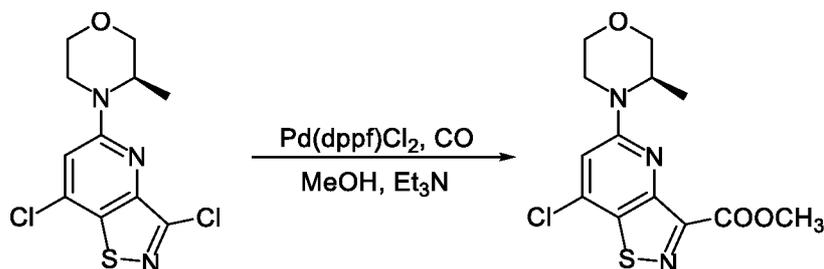
В охлажденный льдом раствор 1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбоновой кислоты (57 мг; 0,138 ммоль) и DMF (0,05 мл; 0,646 ммоль) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (1 мл; 13,785 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 20-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта метил-1-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбоксилата (18,4 мг; 0,043 ммоль; 31,22%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 427,9. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.74 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.13 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.81 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.23 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 93

Синтез (3R)-3-метил-4-[3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолина

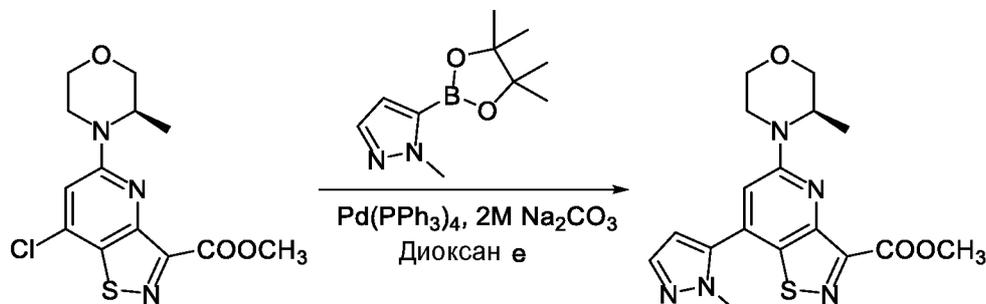


Стадия 1. Метил-7-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-3-карбоксилат



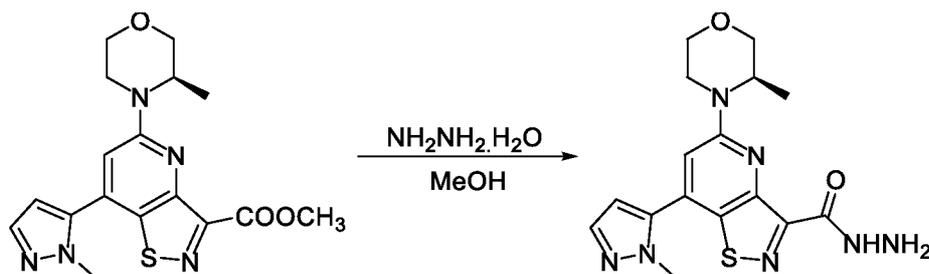
В раствор (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (500 мг; 1,644 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (360,80 мг; 0,493 ммоль) и TEA (2,285 мл; 16,437 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере CO. Реакционную смесь разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным раствором NaCl и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью Biotage (PE:EA, 5:1) с получением метил-7-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбоксилата (175 мг; 0,534 ммоль; 32,48%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 328 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбоксилат



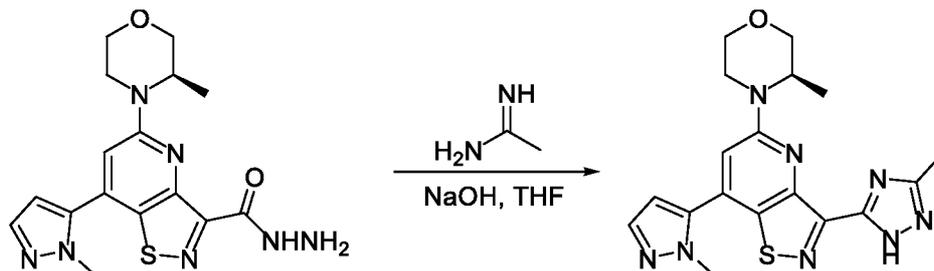
В раствор метил-7-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбоксилата (175 мг; 0,534 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (333,25 мг; 1,602 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (39,06 мг; 0,053 ммоль) и K₂CO₃ (147,57 мг; 1,068 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным NaCl и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта метил-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбоксилата (130 мг; 0,348 ммоль; 65,20%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 374 (M+H)⁺.

Стадия 3. 7-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбогидразид



В раствор метил-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбоксилата (100 мг; 0,268 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали H_2O и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта 7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбогидразида (100 мг; 0,268 ммоль; 100,00%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

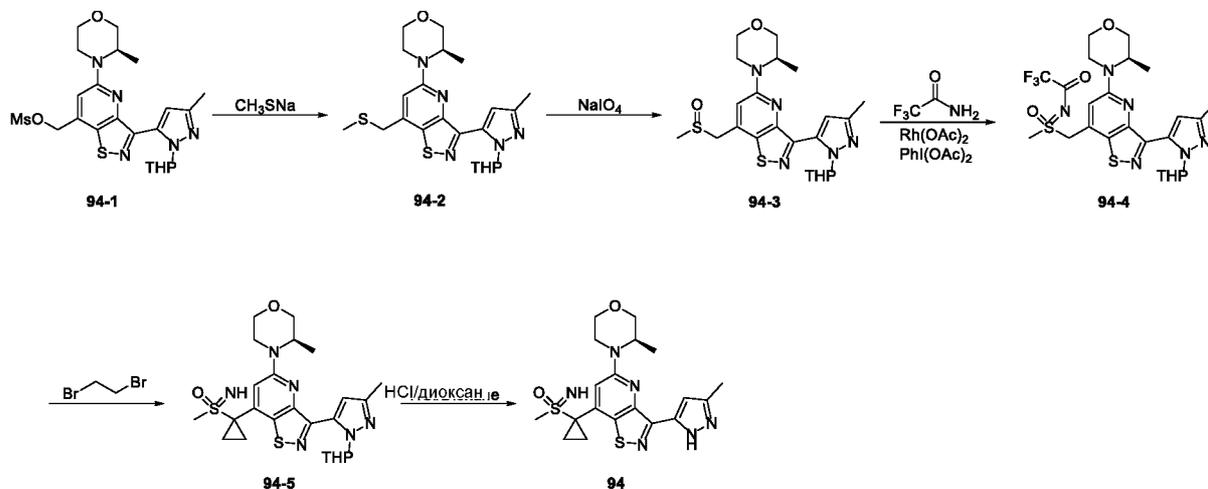
Стадия 4. (3R)-3-Метил-4-[3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолин



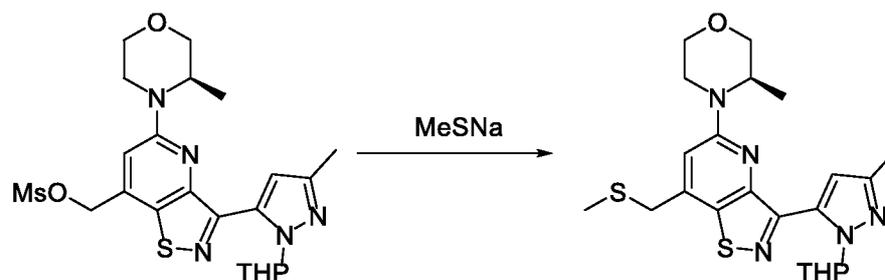
В раствор 7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-карбогидразида (100 мг; 0,268 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли этанимидамид (31,11 мг; 0,536 ммоль) и KOH (30,05 мг; 0,536 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным раствором NaCl и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью Biotage (20:1; картриджная колонка 10 г) с получением (3R)-3-метил-4-[3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-морфолина (22 мг; 0,055 ммоль; 20,72%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.69 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.80 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.30 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.55 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 3.28-3.11 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 94

Синтез имино(метил)(1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)-16-сульфано

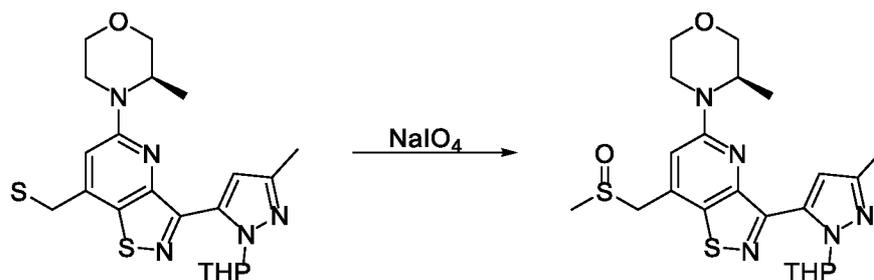


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилтио)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



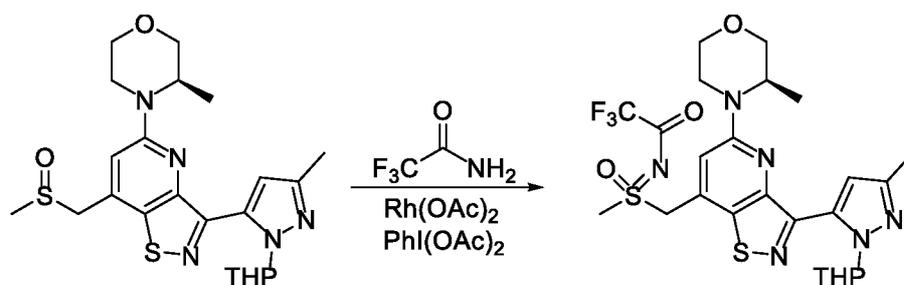
В смесь (3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)метилметансульфоната (388 мг; 0,764 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли MeSNa (107 мг; 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в H₂O и экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (10 г), 0-100%, EA в PE) с получением (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилтио)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (231 мг; 0,503 ммоль; 66%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 460,7 [M+1]⁺.

Стадия 2. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилсульфинил)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В смесь (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилтио)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (231 мг; 0,503 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли NaIO₄ (215 мг; 1,01 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в H₂O и экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (10 г), 0-100%, MeOH в DCM) с получением (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилсульфинил)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (221 мг; 0,465 ммоль; 92%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 476,7 [M+H]⁺.

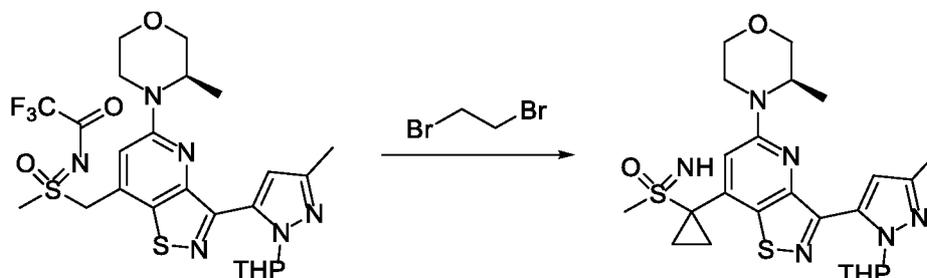
Стадия 3. 2,2,2-Трифтор-N-(метил-((3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-метил)(оксо)-16-сульфанилиден)ацетамид



В смесь (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-((метилсульфинил)метил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (220 мг; 0,463 ммоль), PhI(OAc)₂ (542 мг; 1,16 ммоль) и трифторацетамида (78 мг; 0,694 ммоль) в анизоле (8 мл) добавляли Rh(OAc)₂ (21 мг; 0,093 ммоль). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (4 г), 0-100%, EA в PE) с получением 2,2,2-трифтор-N-(метил-((3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-

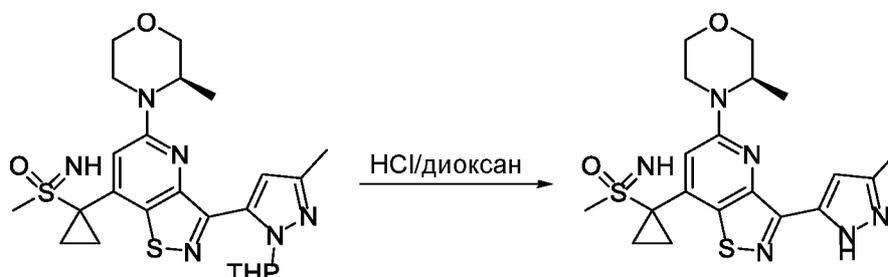
метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)метил)(оксо)-16-сульфанилиден)ацетамида (30 мг; 0,051 ммоль; 11%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 587,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Имино(метил)(1-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-циклопропил)-16-сульфанон



В раствор 2,2,2-трифтор-N-(метил-((3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)метил)-(оксо)-16-сульфанилиден)ацетамида (30 мг; 0,051 ммоль), 1,2-дибромэтана (20 мг; 0,102 ммоль) и ТВАВ (4 мг; 0,013 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли NaOH (0,051 мл; 0,511 ммоль; 10 М в H₂O). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в H₂O и экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (4 г), 0-100%, ЕА в РЕ) с получением имино(метил)(1-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропил)-16-сульфанона (6 мг; 0,012 ммоль; 23%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 517,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Имино(метил)(1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропил)-16-сульфанона

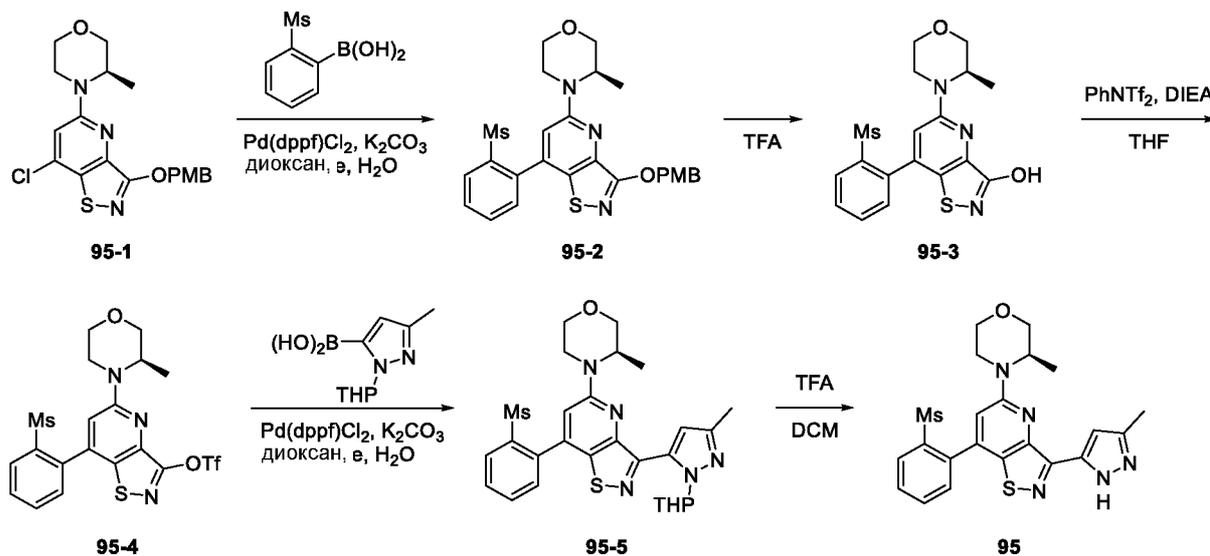


В смесь имино(метил)(1-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропил)-16-сульфанона (6 мг; 0,012 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (1,5 мл; 4 М). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ

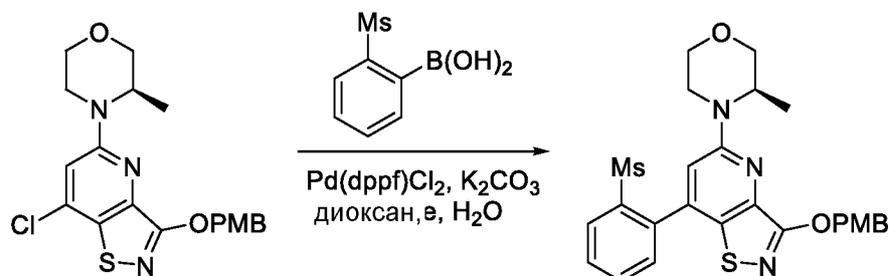
посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeCN в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением имино(метил)(1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)-16-сульфанона (3 мг; 0,007 ммоль; 60%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 433,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 7.46 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.59-4.43 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.82 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.57 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (dt, $J=10,6, 5,5$ Гц, 1H), 1.58 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 1.45 (dd, $J=17,8, 11,5$ Гц, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 3H).

Пример 95

Синтез (3R)-4-[7-(2-метансульфонилфенил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина



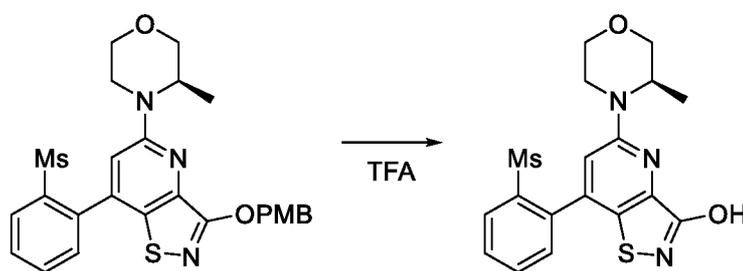
Стадия 1. 1-{5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}циклопентан-1-карбонитрил



Смесь (3R)-4-{7-хлор-3-[(4-метоксифенил)метокси]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (210 мг; 0,517 ммоль), (2-метансульфонилфенил)бороновой кислоты (206,96 мг; 1,035 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (75,71 мг; 0,103 ммоль) и K_2CO_3 (110,57 мг; 0,8 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в течение ночи при $100^\circ C$ в

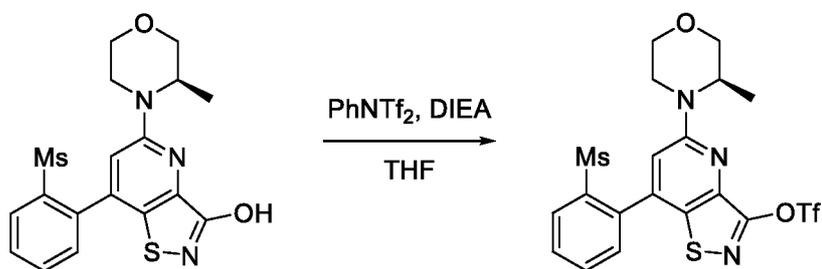
атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[7-(2-метансульфонилфенил)-3-[(4-метоксифенил)метокси]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (214 мг; 0,407 ммоль; 78,69%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 525,7.

Стадия 2. 7-(2-Метансульфонилфенил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ол



Раствор (3R)-4-[7-(2-метансульфонилфенил)-3-[(4-метоксифенил)метокси]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (214 мг; 0,407 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке неочищенного продукта 7-(2-метансульфонилфенил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (160 мг; 0,395 ммоль; 96,92%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 405,8.

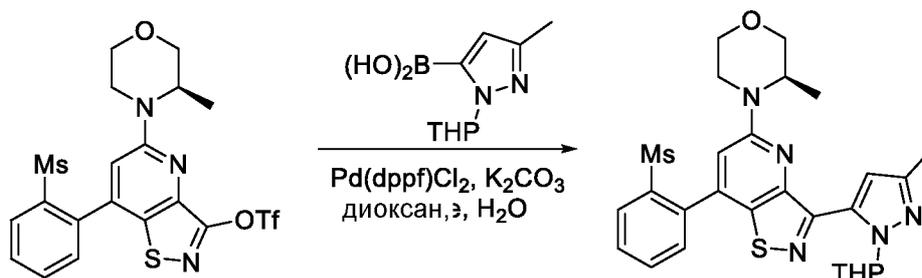
Стадия 3. 7-(2-Метансульфонилфенил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфонат



Смесь 7-(2-метансульфонилфенил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (165 мг; 0,407 ммоль), 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (581,47 мг; 1,628 ммоль) и DIEA (0,672 мл; 4,069 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После разбавления водой реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический

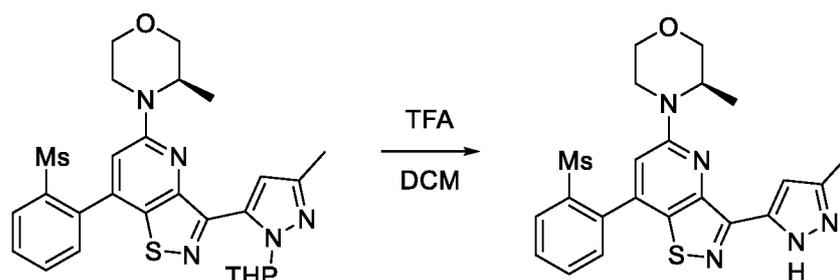
слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 7-(2-метансульфонилфенил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (48 мг; 0,089 ммоль; 21,94%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 537,8.

Стадия 4. (3R)-4-[7-(2-Метансульфонилфенил)-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолин



Смесь 7-(2-метансульфонилфенил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (42 мг; 0,078 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]бороновой кислоты (49,23 мг; 0,234 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,43 мг; 0,016 ммоль) и K_2CO_3 (110,57 мг; 0,8 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[7-(2-метансульфонилфенил)-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (37 мг; 0,067 ммоль; 85,53%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 553,8.

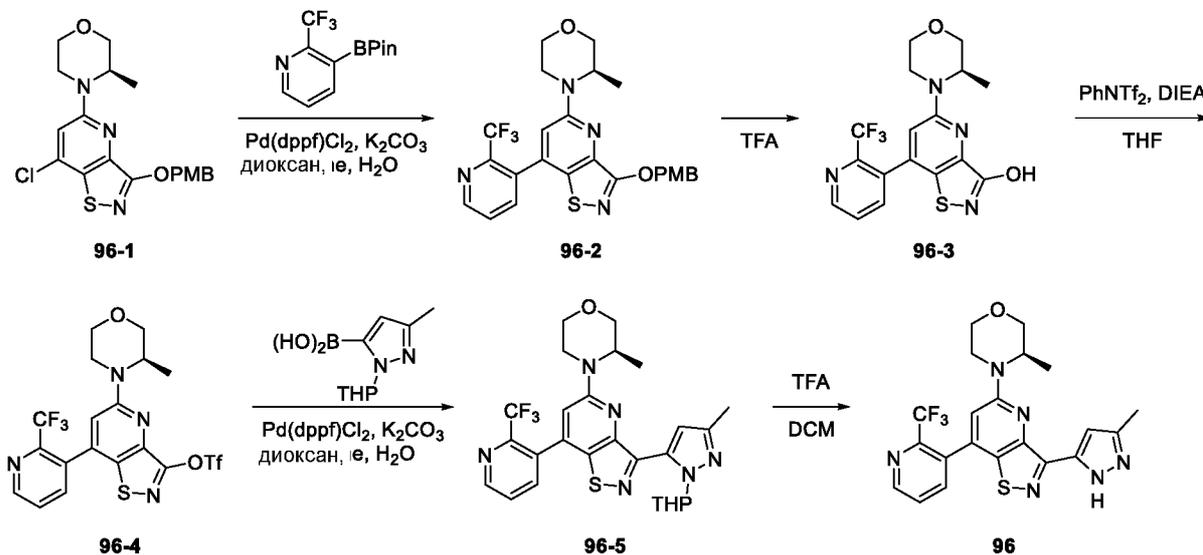
Стадия 5. (3R)-4-[7-(2-Метансульфонилфенил)-3-(3-метил-1H-пирозол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолин



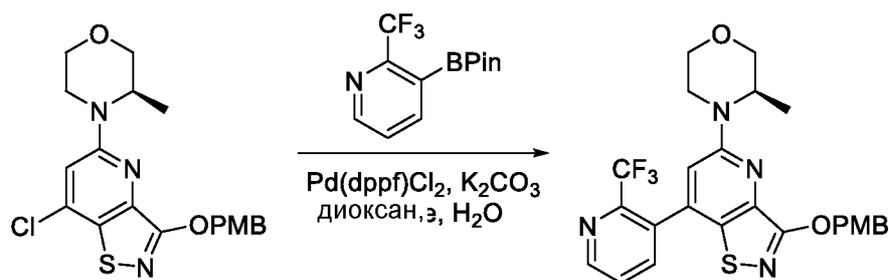
В раствор (3R)-4-[7-(2-метансульфонилфенил)-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (37 мг; 0,067 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[7-(2-метансульфонилфенил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (16,6 мг; 0,035 ммоль; 52,90%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 469,8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ13.09 (br, 1H), 8.20 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.88 (dt, J=15,3, 7,3 Гц, 2H), 7.66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.47 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4.17 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4.04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3.79 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.72 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3.58 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3.26 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 96

Синтез (3R)-3-метил-4-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолина

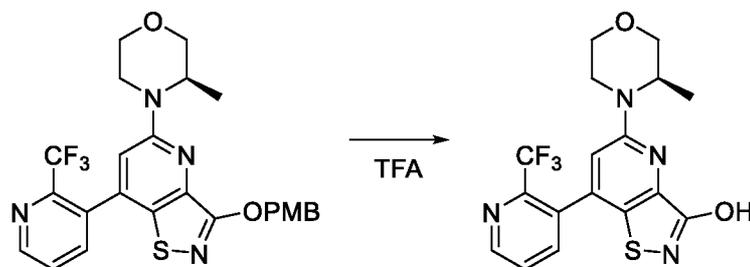


Стадия 1. (3R)-4-{3-[(4-Метоксифенил)метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолин



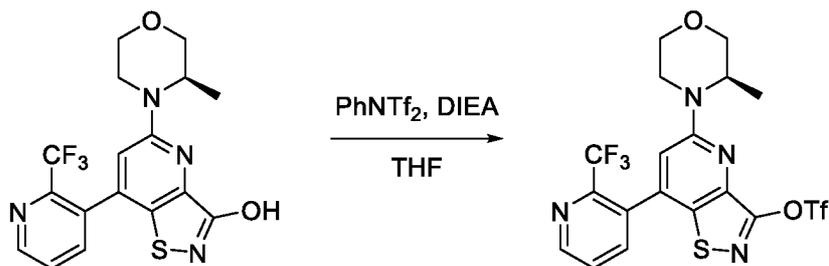
Смесь (3R)-4-{7-хлор-3-[(4-метоксифенил)-метокси]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (207 мг; 0,510 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-(трифторметил)-фенил]-1,3,2-диоксаборолана (277,49 мг; 1,020 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (74,63 мг; 0,102 ммоль) и K₂CO₃ (110,57 мг; 0,8 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~50% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-{3-[(4-метоксифенил)метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (202 мг; 0,392 ммоль; 76,83%). ЖХМС (ЭРИ+): *m/z* (M+H) составляет 516,8.

Стадия 2. 5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ол



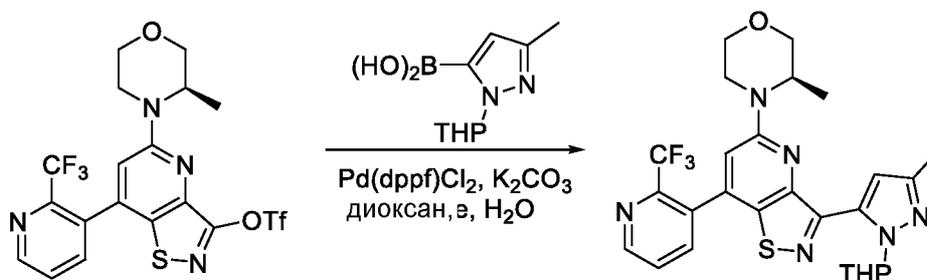
Раствор (3R)-4-{3-[(4-метоксифенил)метокси]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (202 мг; 0,391 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке неочищенного продукта 5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ола (144 мг; 0,363 ммоль; 92,90%). ЖХМС (ЭРИ+): *m/z* (M+H) составляет 396,8.

Стадия 3. 5-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илтрифторметансульфонат



Смесь 5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (144 мг; 0,363 ммоль), 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (389,34 мг; 1,090 ммоль) и DIEA (0,600 мл; 3 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После разбавления водой реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (108 мг; 0,204 ммоль; 56,26%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 528,7.

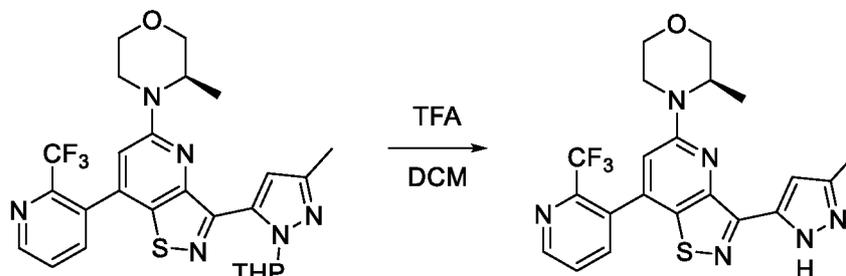
Стадия 4. (3R)-3-Метил-4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}морфолин



Смесь 5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (54 мг; 0,102 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (85,85 мг; 0,409 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (14,95 мг; 0,020 ммоль) и K₂CO₃ (82,93 мг; 0,6 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-3-метил-4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-

[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}морфолина (37 мг; 0,068 ммоль; 66,49%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 544,9.

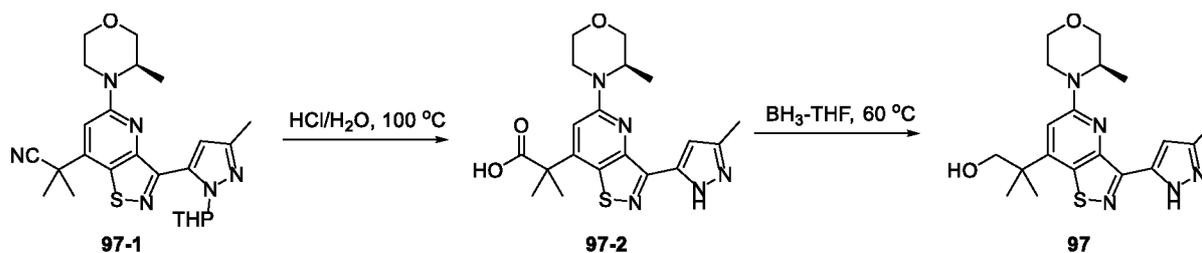
Стадия 5. (3R)-3-Метил-4-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолин



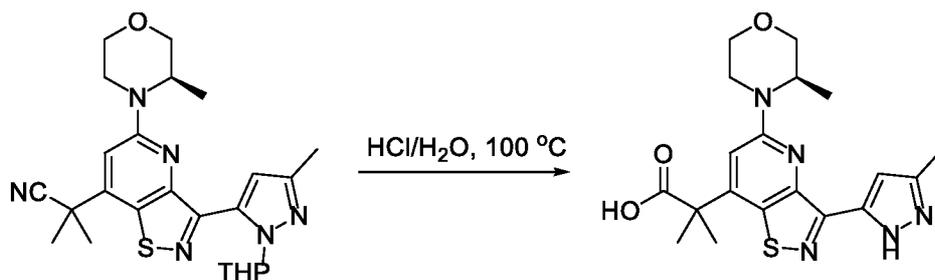
В раствор (3R)-3-метил-4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}морфолина (37 мг; 0,068 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-3-метил-4-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил]морфолина (10,2 мг; 0,022 ммоль; 32,60%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 460,8. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.53-12.65 (m, 1H), 8.95 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8.23 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J=7,8, 4,8$ Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.47 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 4.16 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 4.04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3.58 (t, $J=10,6$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 97

Синтез (R)-2-метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-1-ола

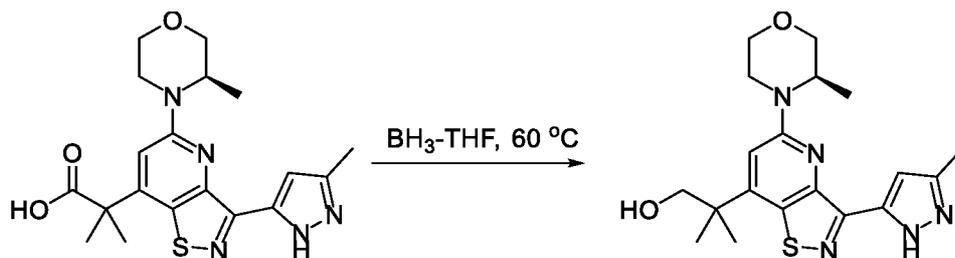


Стадия 1. (R)-2-Метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропановая кислота



Смесь 2-метил-2-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}пропаннитрила (130 мг; 0,27 ммоль) в смеси HCl/H₂O (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После концентрирования остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ): m/z 402 [M+H]⁺.

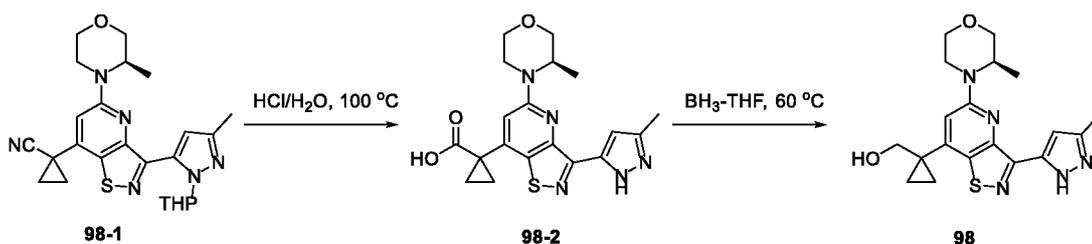
Стадия 2. (R)-2-Метил-2-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-1-ол



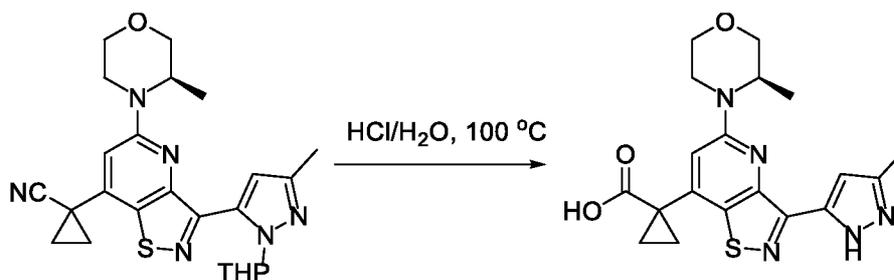
В раствор 2-метил-2-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]пропановой кислоты (100 мг; 0,24 ммоль) в безводном THF (5 мл) медленно добавляли BH₃ в THF (2,0 M; 0,6 мл; 1,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили смесью HCl/H₂O (1,0 M) и экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 20%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 388 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4.06 (t, J=13,7 Гц, 2H), 3.82 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.57 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3.23 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.23 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 98

Синтез (R)-(1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопропил)метанола

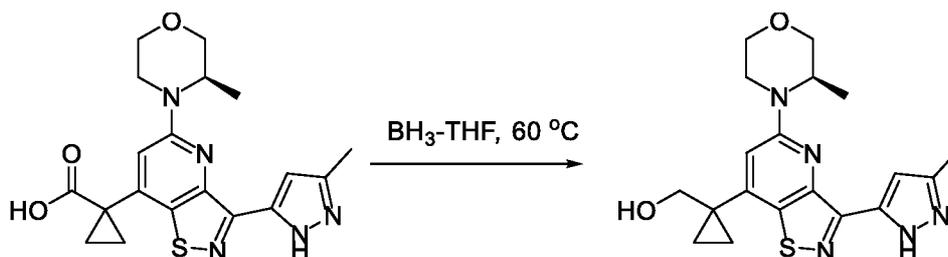


Стадия 1. (R)-1-(3-(3-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Смесь 1-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила (70 мг; 0,15 ммоль) в смеси HCl/H₂O (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После концентрирования остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 400 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-1-(3-(3-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопропил)метанол

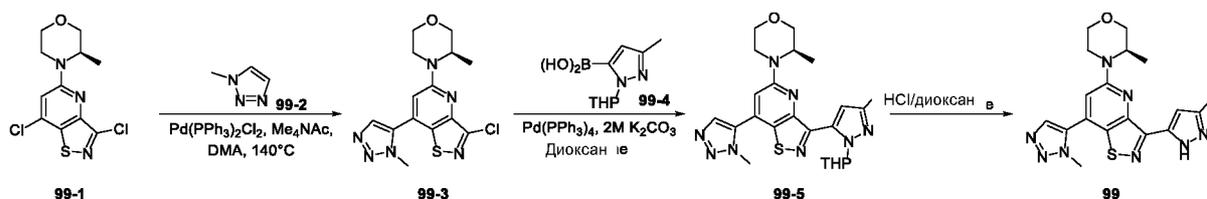


В раствор 1-[3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (50 мг; 0,12 ммоль) в безводном THF (3 мл) медленно добавляли BH₃ в THF (2,0 М; 0,3 мл; 0,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили смесью HCl/H₂O (1,0 М) и экстрагировали ЕА. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (С18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (5 мг; выход: 10%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 386 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (d, J=115,0 Гц,

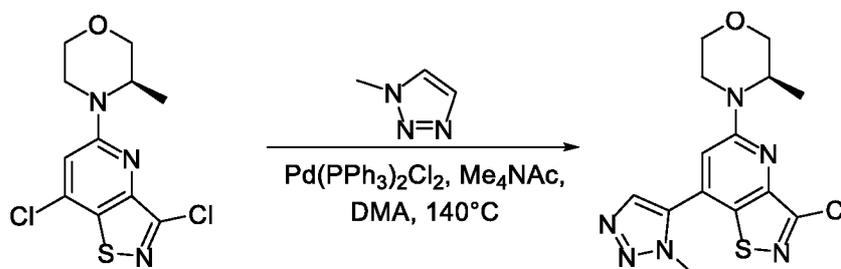
1H), 7.11 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.05 (dd, J=24,6, 11,1 Гц, 2H), 3.80 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.22 (t, J=11,0 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.95 (s, 4H).

Пример 99

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

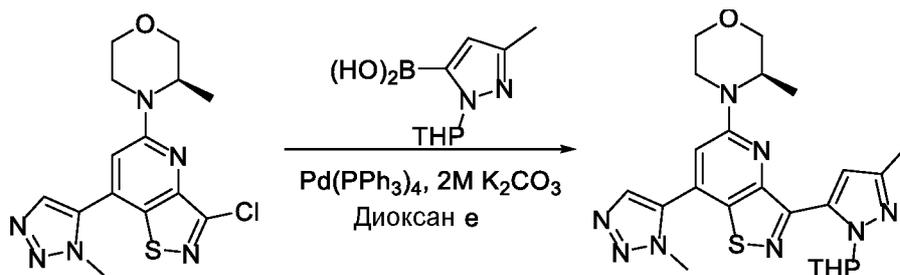


Стадия 1. (R)-4-(3-Хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



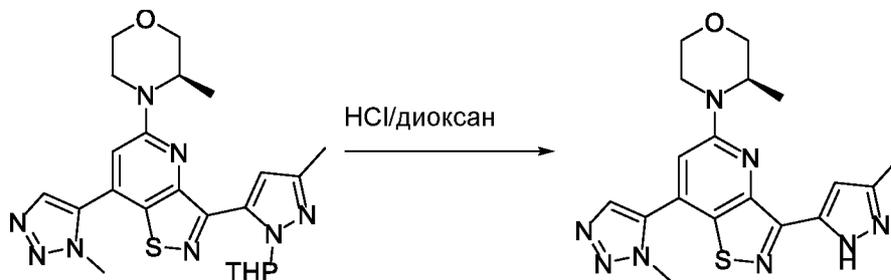
В смесь (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (250 мг; 0,822 ммоль), 1-метил-1H-1,2,3-триазола (410 мг; 4,93 ммоль) и Me₄NAc (289 мг; 2,46 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (115 мг; 0,164 ммоль). Затем смесь перемешивали при 140°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь вливали в H₂O и экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (12 г), 0-100%, EA в PE) с получением (R)-4-(3-хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (200 мг; 0,570 ммоль; 69%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 351,8/352,5 [M+1]⁺.

Стадия 2. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В смесь (R)-4-(3-хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,285 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (180 мг; 0,855 ммоль) и K_2CO_3 (0,713 мл; 1,42 ммоль; 2 М в H_2O) в диоксане (8 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (66 мг; 0,057 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (12 г), 0-100%, ЕА в РЕ) с получением (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (60 мг; 0,125 ммоль; 44%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 481,7 $[M+1]^+$.

Стадия 3. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин

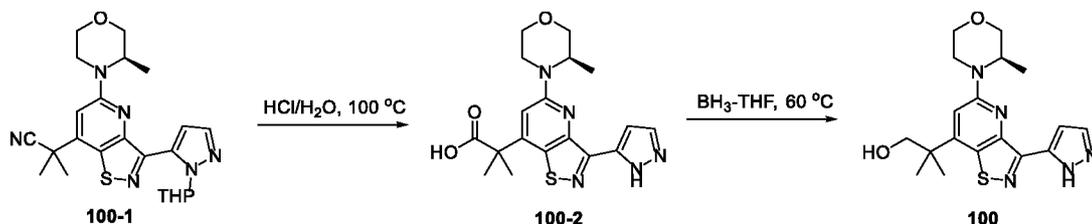


В смесь (3R)-3-метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (60 мг; 0,125 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (1,5 мл; 4 М). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeCN в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (18 мг; 0,045 ммоль; 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 397,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.12 (d, $J=127,1$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20-4.14 (m,

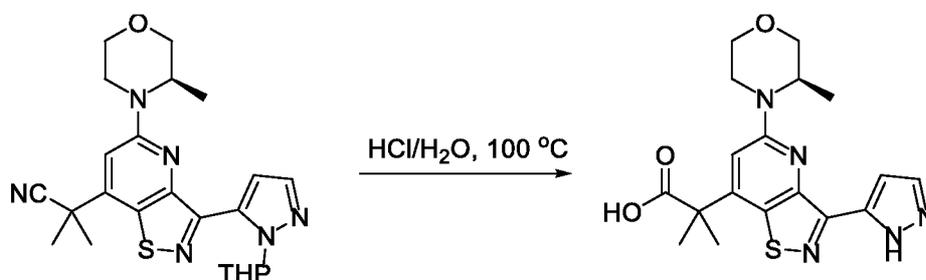
1H), 4.06 (d, J=10,3 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 100

Синтез (R)-2-метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-1-ола

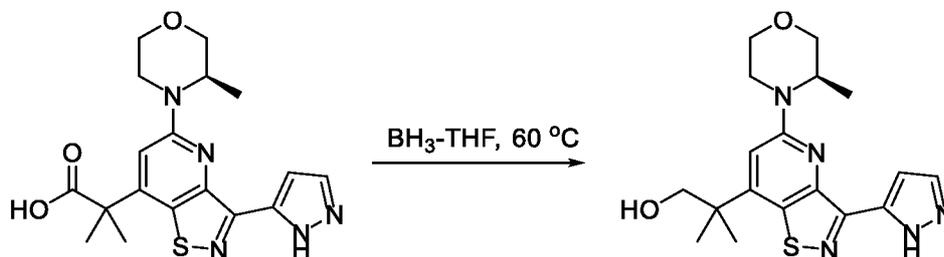


Стадия 1. (R)-2-Метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропановая кислота



Смесь 2-метил-2-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}пропаннитрила (150 мг; 0,33 ммоль) в смеси HCl/H₂O (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После концентрирования остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ): m/z 388 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-2-Метил-2-(5-(3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-1-ол

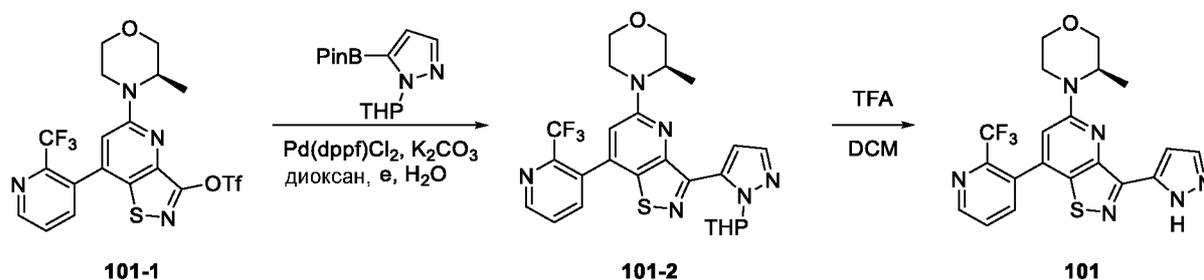


В раствор 2-метил-2-{5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}пропановой кислоты (100 мг; 0,25 ммоль) в THF (3 мл) медленно добавляли BH₃ (2,0 М в THF; 0,6 мл; 1,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили смесью HCl/H₂O (1,0 М) и

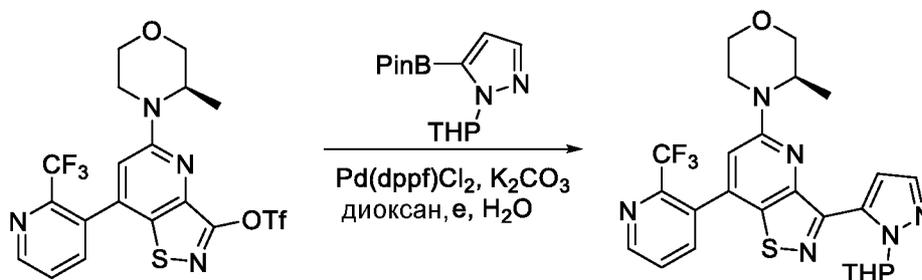
экстрагировали EA. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 20%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.92 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.82 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.69 (dd, $J=14,6, 8,5$ Гц, 3H), 3.57 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 3.25 (dd, $J=12,4, 9,5$ Гц, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.23 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 101

Синтез (3R)-3-метил-4-[3-(1H-пиразол-5-ил)-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолина



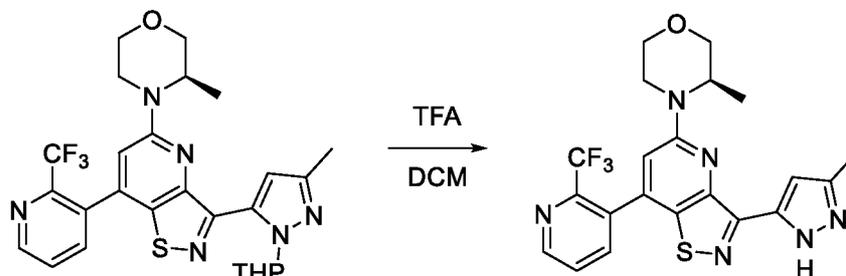
Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-{3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}морфолин



Смесь 5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (54 мг; 0,102 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (56,74 мг; 0,204 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,95 мг; 0,020 ммоль) и K_2CO_3 (82,93 мг; 0,6 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-3-метил-4-{3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-

[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил}морфолина (27 мг; 0,051 ммоль; 49,89%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 530,8.

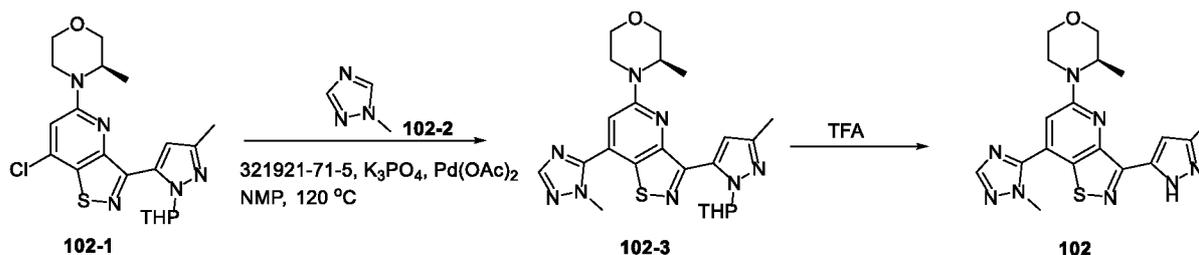
Стадия 2. (3R)-3-Метил-4-[3-(1H-пиразол-5-ил)-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]морфолин



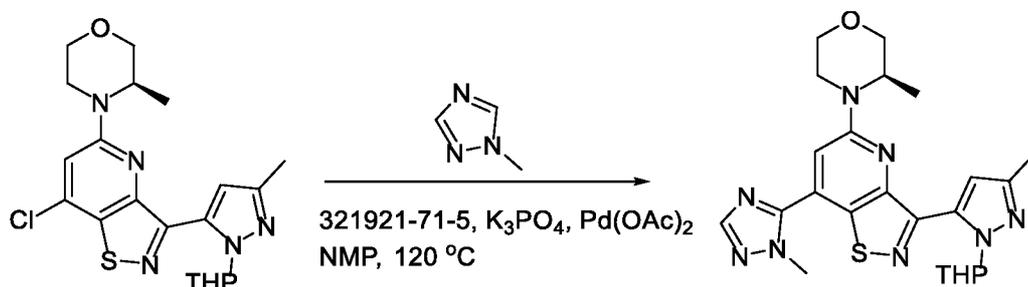
В раствор (3R)-3-метил-4-{3-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил}морфолина (27 мг; 0,051 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-3-метил-4-[3-(1H-пиразол-5-ил)-7-[2-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]морфолина (8,2 мг; 0,018 ммоль; 36,09%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 446,8. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 14.09-12.88 (m, 1H), 8.95 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8.23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J=7,8, 4,8$ Гц, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.44 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.49 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4.16 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 4.04 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3.58 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1.24 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 102

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)морфолина

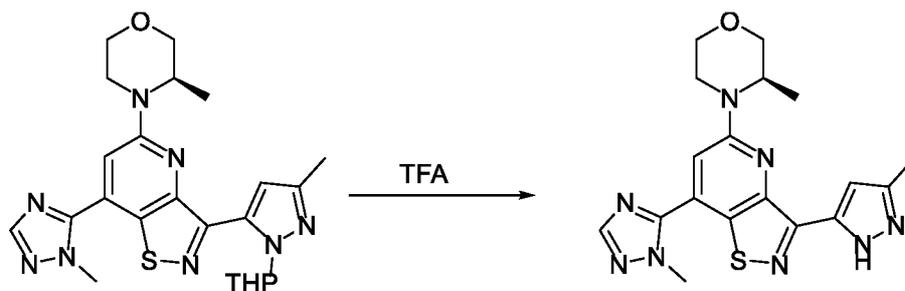


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-7-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



Смесь (3R)-4-{7-хлор-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (50 мг; 0,11 ммоль), 1-метил-1H-1,2,4-триазола (19 мг; 0,23 ммоль), бутил-ди-1-адамантилфосфина (4 мг; 0,01 ммоль), K_3PO_4 (48 мг; 0,23 ммоль) и Pd(OAc)_2 (2 мг; 0,01 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали ЕА. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 40:1, об./об.) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

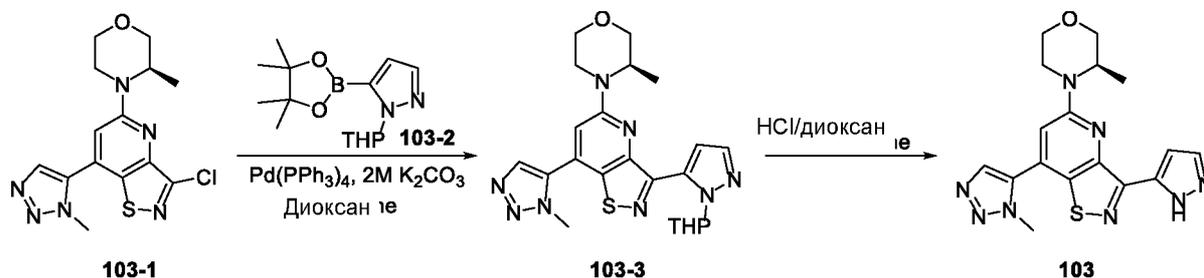
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



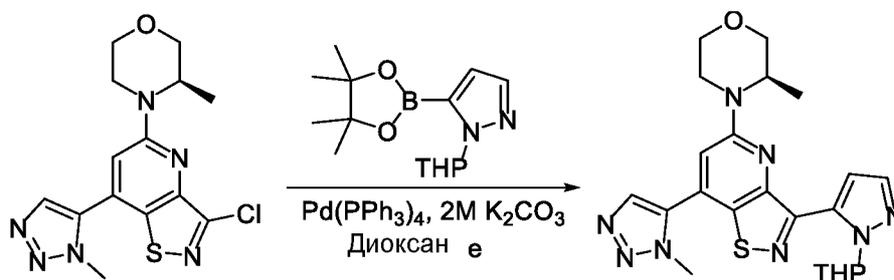
Смесь (3R)-3-метил-4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-7-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}морфолина (26 мг; 0,05 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (1,1 мг; выход: 5%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.07 (d, $J=117,2$ Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.19 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 4.08 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 3.85 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3.61 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 103

Синтез (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина

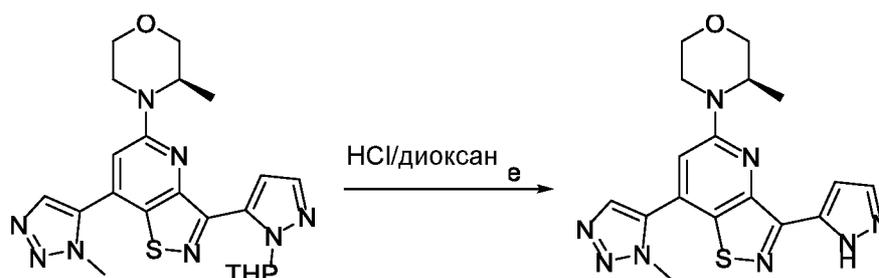


Стадия 1. (3R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-морфолин



В смесь (R)-4-(3-хлор-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (95 мг; 0,271 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (226 мг; 0,812 ммоль) и K_2CO_3 (0,677 мл; 1,35 ммоль; 2 М в H_2O) в диоксане (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (63 мг; 0,054 ммоль). Затем смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель (12 г), 0-100%, ЕА в РЕ) с получением (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-морфолина (52 мг; 0,111 ммоль; 41%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 467,6 $[M+1]^+$.

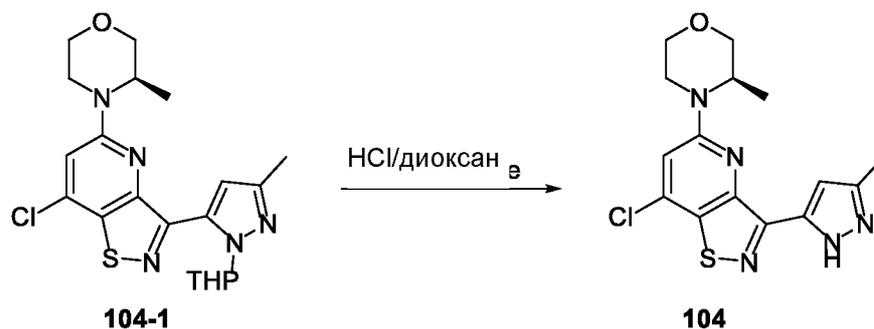
Стадия 2. (R)-3-Метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолин



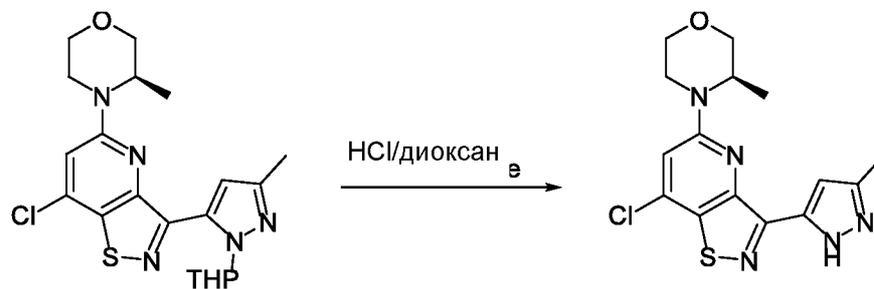
В смесь (3R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (52 мг; 0,111 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (1,5 мл; 4 M). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали досуха. Затем неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeCN в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением (R)-3-метил-4-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)морфолина (8 мг; 0,021 ммоль; 19%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 383,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.53 (d, J=193,9 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 4.05 (dd, J=10,5, 1,3 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.59 (dd, J=12,4, 10,8 Гц, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 1.27 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 104

Синтез (R)-4-(7-хлор-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина



Стадия 1. (R)-4-(7-Хлор-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин

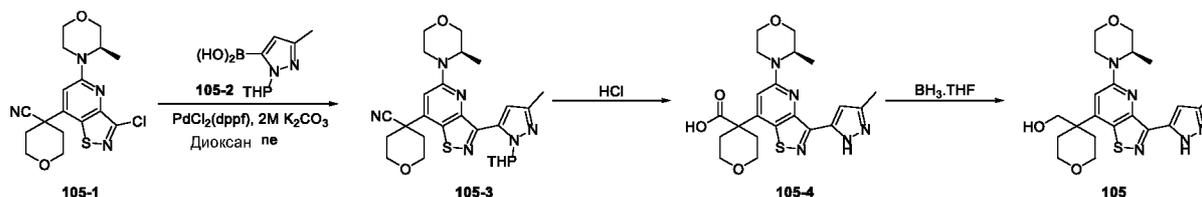


Смесь (3R)-4-{7-хлор-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (10 мг; 0,02 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C₁₈, 10-95%, MeOH в H₂O

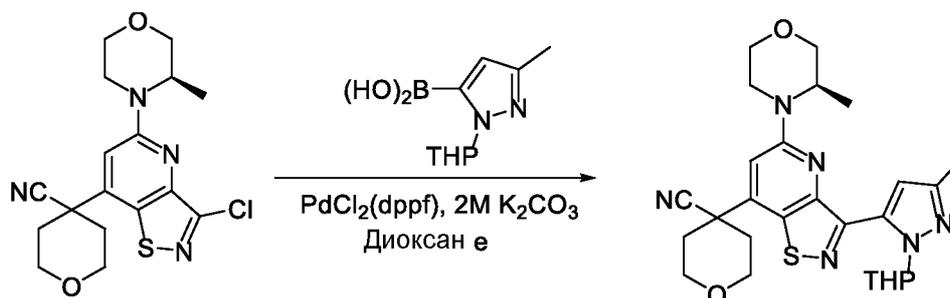
с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (2 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 350 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.13 (d, $J=120,2$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.11 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.02 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.70 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.55 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.24 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 105

Синтез (R)-4-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола

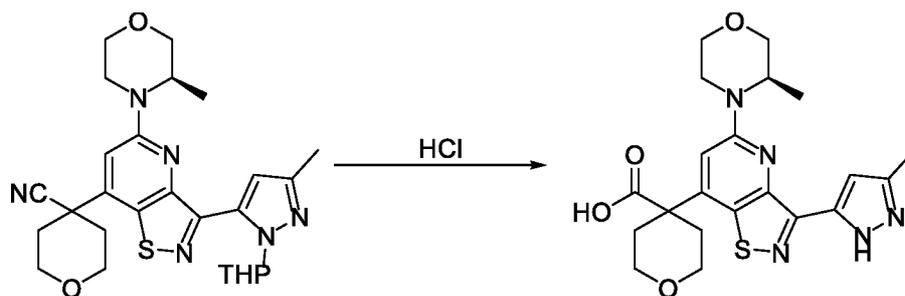


Стадия 1. 4-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил



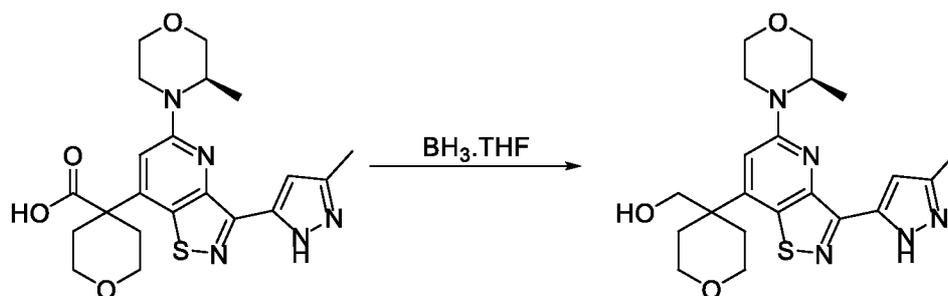
Смесь 4-{3-хлор-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (190 мг; 0,50 ммоль), PdCl₂(dppf) (73 мг; 0,10 ммоль) и K₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 0,7 мл) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли EA (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 1:2, об./об.) с получением требуемого продукта (81 мг; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 509 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (R)-4-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота



Смесь 4-{3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}оксан-4-карбонитрила (81 мг; 0,15 ммоль) в смеси HCl/H₂O (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После концентрирования остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭРИ): m/z 444 [M+H]⁺.

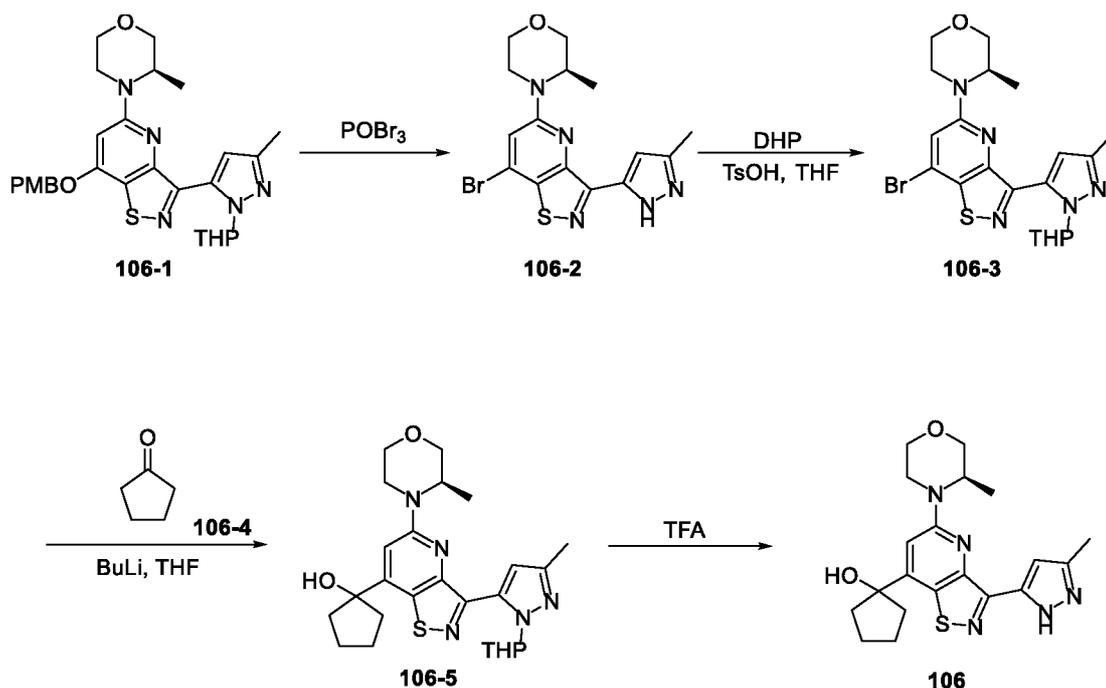
Стадия 3. (R)-(4-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол



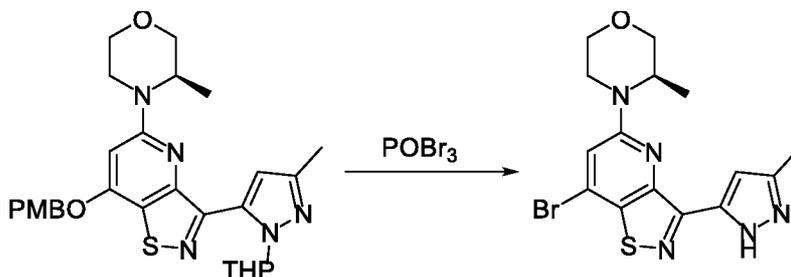
В раствор 4-[3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]оксан-4-карбоновой кислоты (50 мг; 0,11 ммоль) в безводном THF (3 мл) добавляли BH₃-THF (2,0 M; 0,16 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили MeOH и концентрировали. Остаток разбавляли EA и промывали водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 20%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 430 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.51 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4.07 (dd, J=25,1, 10,3 Гц, 2H), 3.83-3.68 (m, 6H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.22 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 106

Синтез (R)-1-(3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)-изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-ола

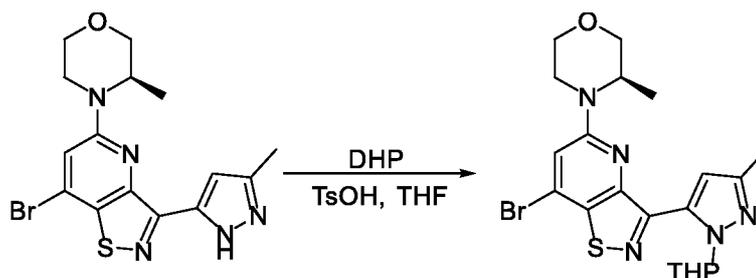


Стадия 1. (R)-4-(7-Бром-3-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]-пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



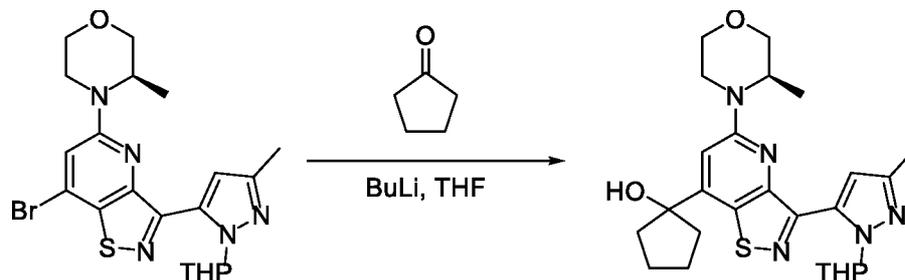
В раствор (3R)-4-(7-((4-метоксибензил)окси)-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (500 мг; 0,933 ммоль) в POBr_3 (0,759 мл; 7,467 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (20 мл) и насыщенным раствором Na_2CO_3 (20 мл). Органический слой отделяли, далее промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 30:1, об./об.) с получением требуемого неочищенного продукта (300 мг; 0,761 ммоль; 81,51%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. (3R)-4-(7-Бром-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолин



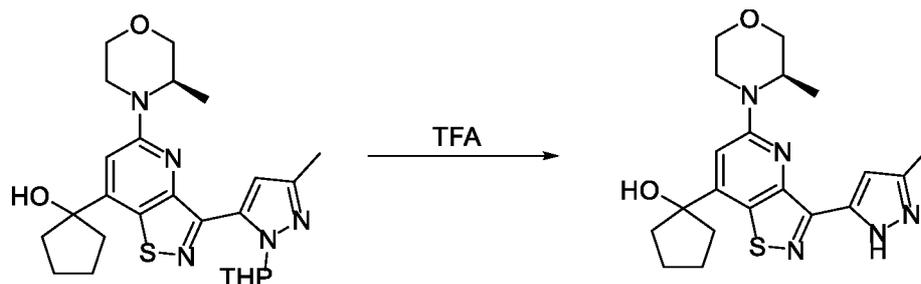
В раствор (R)-4-(7-бром-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (300 мг; 0,789 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,278 мл; 3,043 ммоль) и *para*-толуолсульфоновую кислоту (0,024 мл; 0,152 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM и водой. Органический слой отделяли, затем промывали насыщенным раствором NaCl и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 4:1, об./об.) с получением требуемого продукта (70 мг; 0,146 ммоль; 19,23%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 478 (M+H)⁺.

Стадия 3. 1-(3-(3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопентан-1-ол



В раствор (3R)-4-(7-бром-3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилморфолина (70 мг; 0,146 ммоль) и циклопентанона (0,052 мл; 0,585 ммоль) в THF (5 мл) при -70°C по каплям добавляли *n*-BuLi (0,234 мл; 0,585 ммоль). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA, 50:1, об./об.) с получением требуемого продукта (20 мг; 0,041 ммоль; 28,26%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 484 [M+H]⁺.

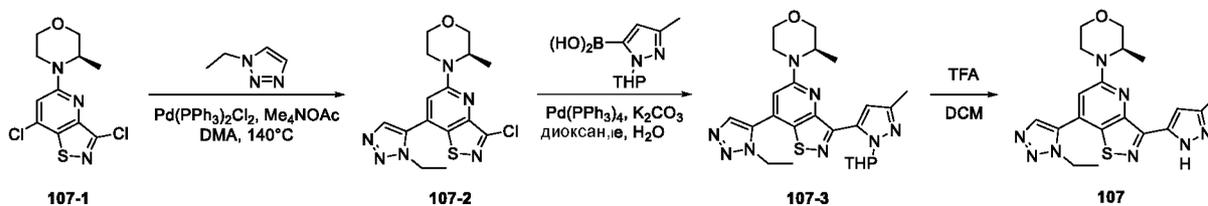
Стадия 4. (R)-1-(3-(3-Метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)циклопентан-1-ол



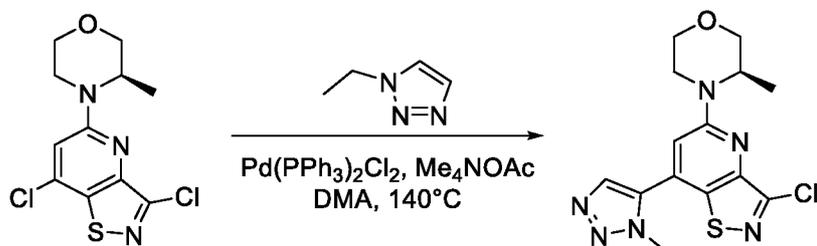
Раствор 1-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)циклопентан-1-ола (20 мг; 0,041 ммоль) в DCM (1 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (3 мг; 0,008 ммоль; 18,32%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 399 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.95 (d, $J=106,8$ Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4.09 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 4.02 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 3.56 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 3.21 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04-1.83 (m, 8H), 1.20 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 107

Синтез (3R)-4-[7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина



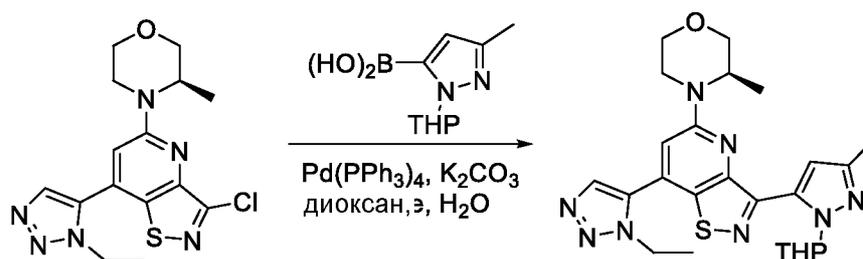
Стадия 1. (3R)-4-[3-Хлор-7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-{3,7-дихлор-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил}-3-метилморфолина (200 мг; 0,657 ммоль), 1-этил-1H-1,2,3-триазола (383,12 мг; 3,945 ммоль), ацетата тетраметиламмония (262,70 мг; 1,972 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (92,29 мг; 0,131 ммоль) в DMA (3 мл) перемешивали при 140°C в течение 8 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь

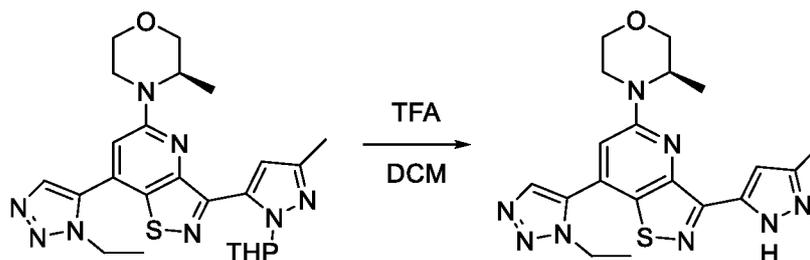
разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[3-хлор-7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (130 мг; 0,356 ммоль; 54,19%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 364,8, 366,8.

Стадия 2. (3R)-4-[7-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-[3-хлор-7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]-пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (130 мг; 0,356 ммоль), [3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты (224,51 мг; 1,069 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (82,28 мг; 0,071 ммоль) и K_2CO_3 (3 мл; 6,000 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (74 мг; 0,150 ммоль; 41,99%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 494,8.

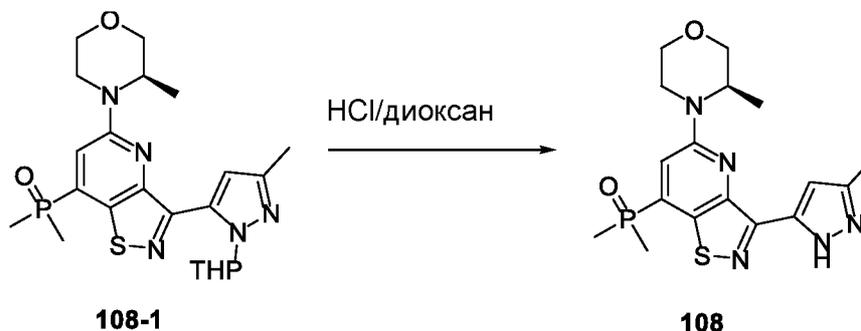
Стадия 3. (3R)-4-[7-(1-Этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолин



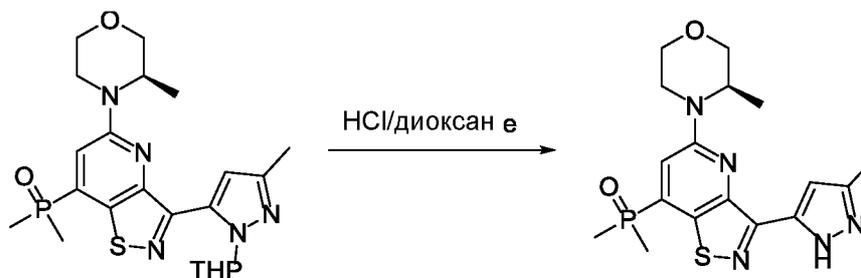
В раствор (3R)-4-[7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-[3-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (74 мг; 0,150 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилморфолина (16,7 мг; 0,041 ммоль; 27,19%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 410,9. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.13 (d, $J=125,0$ Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.52 (dd, $J=14,5, 7,2$ Гц, 3H), 4.18 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 4.05 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 3.83 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3.59 (t, $J=10,7$ Гц, 1H), 3.27 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1.26 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 108

Синтез диметил-(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)фосфиноксида



Стадия 1. диметил(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)фосфиноксид

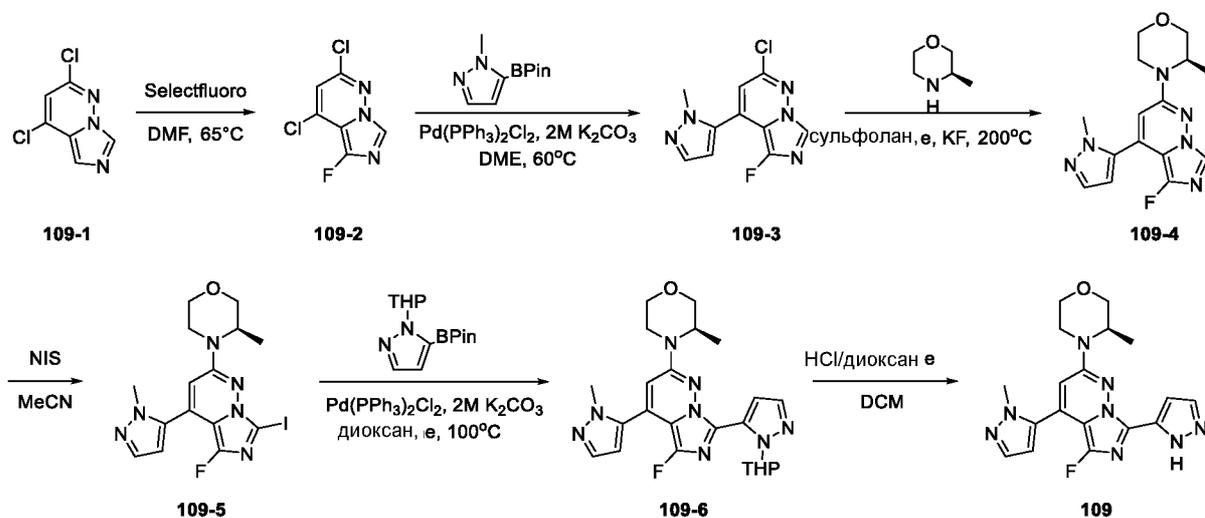


Раствор диметил(3-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)изотиазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)фосфиноксида (15 мг; 0,032 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M) (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (4 мг; 0,010 ммоль; 32,39%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 476 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.03 (d, J=124,9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=13,6 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.15 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4.05 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.83 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.73 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3.58 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3.25 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (d, J=13,8 Гц, 6H), 1.24 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 109

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



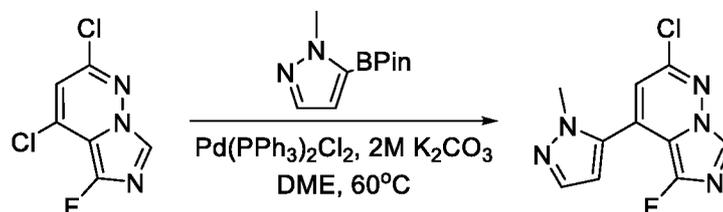
Стадия 1. 2,4-Дихлор-5-фторимидазо[1,5-b]пиридазин



В раствор 2,4-дихлоримидазо[1,5-b]пиридазина (607 мг; 3,228 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли Selectfluoro (1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат)) (2287,37 мг; 6,457 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C в атмосфере азота. После того как ее гасили насыщенным NaHCO₃, смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 2,4-дихлор-5-фторимидазо[1,5-

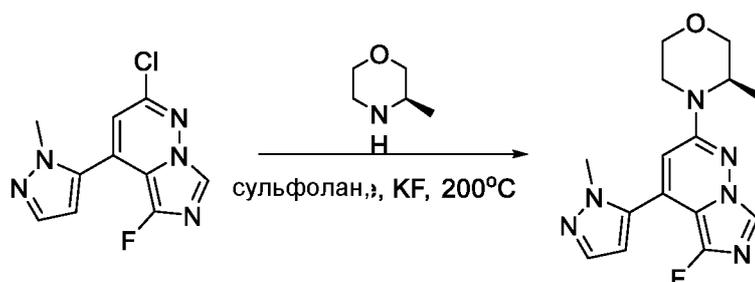
b]пиридазина (124 мг; 0,602 ммоль; 18,64%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 205,8, 207,8.

Стадия 2. 2-Хлор-5-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин



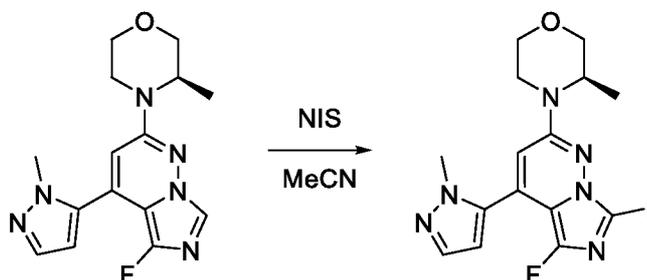
Смесь 2,4-дихлор-5-фторимидазо[1,5-b]пиридазина (124 мг; 0,602 ммоль), 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (131,50 мг; 0,632 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42,25 мг; 0,060 ммоль) и Na₂CO₃ (191,39 мг; 1,806 ммоль) в DME (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~40% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта 5-{2-хлор-5-фторимидазо[1,5-b]-пиридазин-4-ил}-1-метил-1Н-пиразола (110 мг; 0,437 ммоль; 72,62%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 251,9, 253,9.

Стадия 3. (R)-4-(5-Фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]-пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



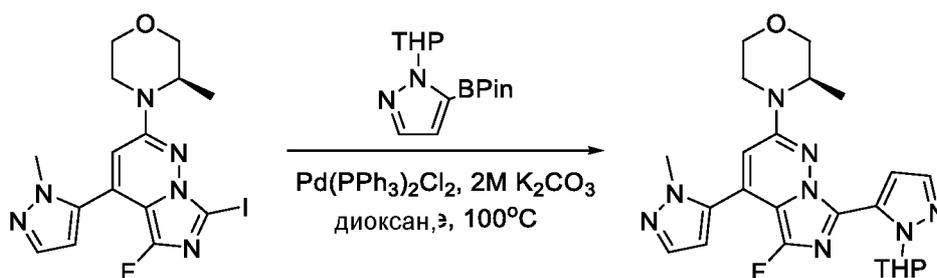
Смесь 5-{2-хлор-5-фторимидазо[1,5-b]пиридазин-4-ил}-1-метил-1Н-пиразола (110 мг; 0,437 ммоль), (3R)-3-метилморфолина (132,61 мг; 1,311 ммоль) и фторида калия (0,031 мл; 1,311 ммоль) в сульфолане (2 мл) перемешивали при 200°C в атмосфере азота в течение 8 часов в герметичной пробирке. Реакционную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[5-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (56 мг; 0,177 ммоль; 40,50%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 316,9.

Стадия 4. 2-Хлор-5-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]-пиридазин



В раствор (3R)-4-[5-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (56 мг; 0,177 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NIS (47,79 мг; 0,212 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO_3 и насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой дважды промывали водой и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[5-фтор-7-йод-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (35 мг; 0,079 ммоль; 44,71%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z ($M+H$) составляет 442,7.

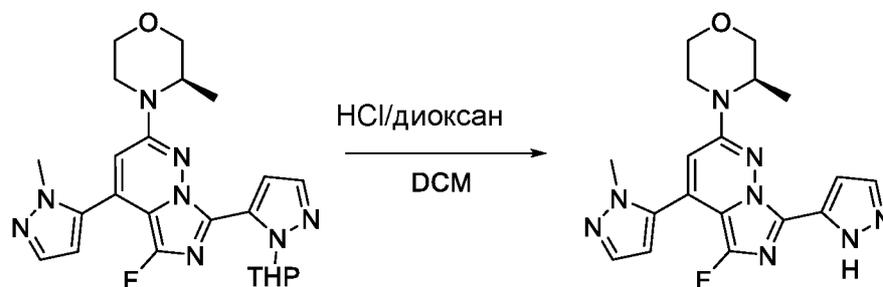
Стадия 5. (3R)-4-(5-Фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-3-метилморфолин



Смесь (3R)-4-[5-фтор-7-йод-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (35 мг; 0,079 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (55,04 мг; 0,198 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,56 мг; 0,008 ммоль) и K_2CO_3 (32,81 мг; 0,237 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[5-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-

b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (18 мг; 0,039 ммоль; 48,75%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 466,9.

Стадия 6. (R)-4-(5-Фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолин



В раствор (3R)-4-[5-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (18 мг; 0,039 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M; 2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и подщелачивали насыщенным раствором аммиака. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке продукта (3R)-4-[5-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил]-3-метилморфолина (4,9 мг; 0,013 ммоль; 33,21%). ЖХМС (ЭРИ+): m/z (M+H) составляет 407,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.37 (d, J=122,0 Гц, 1H), 7.78 (d, J=85,7 Гц, 1H), 7.62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,1 Гц, 1H), 3.94 (d, J=15,1 Гц, 4H), 3.77 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.71 (dd, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 3.56 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.28 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1.27 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 110

Биохимические анализы

Анализ 1: анализ ингибирования ATR

Для определения активности киназы ATR использовали анализ смещения подвижности для измерения фосфорилирования субстратного белка FAM-RAD17 (GL, кат. № 514318, партия № P19042-MJ524315). Анализ был разработан и проведен в компании Chempartner. Все тестируемые соединения растворяли в 100% DMSO в концентрации 20 мМ, затем готовили соединения и проводили анализ следующим образом:

1) Перенести 80 мкл 20 мМ соединения в 40 мкл 100% DMSO в 96-луночный планшет.

2) Приготовить серийные разведения соединения посредством переноса от 20 мкл до 60 мкл 100% ДМСО в следующую лунку и так далее, чтобы получить в общей сложности 10 концентраций.

3) Добавить 100 мкл 100% DMSO в две пустые лунки для контроля, не содержащего соединения, и контроля, не содержащего фермента, в тот же 96-луночный планшет. Отметить данный планшет как исходный планшет.

4) Перенести 40 мкл соединения из исходного планшета в новый 384-луночный планшет, используемый в качестве промежуточного планшета.

5) Перенести 60 нл соединений в планшет для анализа с помощью станции дозирования Echo.

6) Добавить киназу ATR (Eurofins, кат. № 14-953, партия № D14JP007N) в базовый буфер для киназы (50 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота), pH 7,5; 0,0015% Brij-35 (лауриловый эфир полиоксиэтилена); 0,01% Triton), чтобы приготовить 2× раствор фермента, затем добавить 10 мкл 2× раствора фермента в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа, инкубировать при комнатной температуре в течение 10 мин.

7) Добавить FAM-RAD17 и АТФ (аденозинтрифосфорная кислота) (Sigma, кат. № A7699-1G, CAS № 987-65-5) в базовый буфер для киназы, чтобы приготовить 2× раствор пептида, затем добавить 10 мкл в планшет для анализа.

8) Инкубировать при 28°C в течение указанного периода времени. Добавить 40 мкл стоп-буфера (100 mM HEPES, pH 7,5; 0,015% Brij-35; 0,2% реагента для покрытия #3; 50 mM EDTA) для остановки взаимодействия.

9) Собрать данные с помощью Caliper. Преобразовать значения превращения в значения ингибирования.

$$\text{Процент ингибирования} = (\text{макс.}-\text{превращение})/(\text{макс.}-\text{мин.}) \times 100,$$

где «макс.» означает контроль DMSO; «мин.» означает контроль с низкой концентрацией.

Аппроксимировать данные в надстройке Excel XLFit версии 5.4.0.8 для получения значений IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования). Используемое уравнение:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC50}/X)^{\text{HillSlope}}),$$

где X означает концентрацию в формате, не преобразованном в логарифмы.

В следующей Таблице 2 перечислены значения IC50 для приведенных в примерах соединений формулы (I).

Таблица 2

№ соединения	IC ₅₀ ATR (нМ)
1	A
2	C
3	B
4	A
5	A
6	A
7a	A
7b	A
8	A
9	A
10	A
11	A
14	C
18	A
21	A
22	A
27	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
39	A
48	A
50	A
51	A
52	A
53	A
55	A
56	A

57	A
58	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
75	A
76	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
87	A
89	A

A: IC₅₀ составляет менее 100 нМ; B: IC₅₀ составляет от не менее 100 нМ до не более 500 нМ; C: IC₅₀ составляет более 500 нМ.

Все остальные соединения, предложенные здесь, для которых результаты не показаны, имеют значение IC₅₀ в отношении киназы ATR не более 1000 нМ. Некоторые из этих соединений имеют значение IC₅₀ в отношении киназы ATR не более 500 нМ, некоторые не более 400 нМ, некоторые не более 300 нМ, некоторые не более 200 нМ, или не более 100 нМ, или даже не более 50 нМ.

Таким образом, как определено посредством анализа ингибирования ATR, соединения по настоящему изобретению обладают хорошим ингибирующим действием в отношении активности киназы ATR.

Анализ 2: анализ антипролиферации опухолевых клеток (анализ CTG (триплет цитозин-тимин-гуанин))

Клетки колоректального рака человека HT-29 (HTB-38) и LoVo (CCL-229) отбирали для анализа CTG, две клеточные линии были первоначально получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC). FBS (фетальная бычья сыворотка) и соответствующие вспомогательные вещества добавляли в базовую среду для приготовления полной среды,

затем клеточный слой быстро промывали раствором 0,25% (мас./об.) трипсина и 0,038% (мас./об.) EDTA для удаления всех следов сыворотки, содержащей ингибитор трипсина. После этого соответствующий объем раствора трипсин-EDTA добавляли в колбу и наблюдали за клетками под инвертированным микроскопом до тех пор, пока клеточный слой не рассеется. Наконец, добавляли соответствующий объем полной среды для роста и аспирировали клетки, осторожно пипетируя. Клетки собирали и подсчитывали с помощью анализатора Vi-cell XR и корректировали плотность клеток, клетки высевали в 96-луночные планшеты с непрозрачными стенками и прозрачным дном, обработанные культурой тканей, в инкубаторе CO₂ в течение 20-24 часов. Все тестируемые соединения имели концентрацию 10 мМ в DMSO. Затем соединения добавляли в среды с клетками в 3-кратных серийных разведениях, конечная концентрация DMSO составляла 0,5%. Планшеты инкубировали в течение 96 часов при 5% CO₂ и 37°C. Перед измерением переносили соответствующий объем буфера CellTiter-Glo во флакон из темного стекла, содержащий субстрат CellTiter-Glo, для восстановления лиофилизированной смеси фермент/субстрат, осторожно перемешивали, тем самым получая реагент CellTiter-Glo (Promega, кат. № G7573). Планшет и его содержимое приводили к комнатной температуре в течение примерно 30 минут, затем добавляли 100 мкл реагента CellTiter-Glo в планшет для анализа, содержимое перемешивали в течение 2 минут на орбитальном шейкере для индукции лизиса клеток, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут для стабилизации люминесцентного сигнала. Наконец, на прозрачное дно сзади наклеивали белый стикер и регистрировали люминесценцию с помощью ридера Enspire. Значения IC₅₀ и GI₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения для подбора кривых XLFit с использованием 4-параметрической логистической модели:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}}).$$

В следующей Таблице 3 представлены значения IC₅₀ для приведенных в примерах соединений формулы (I).

Таблица 3

№ соединения	IC ₅₀ LoVo (нМ)
1	491
5	516
6	803
11	384
18	384

22	622
23	446
25	550
27	67
28	471
29	14
30	152
31	84
32	553
33	162
34	23
35	129
36	17,8
37	36,6
38	40,4
40	23,8
41	86,6
42	79,3
44	43,9
45	81,7
46	51,2
47	17,1
48	33,3
49	16,1
50	17,0
51	15,9
52	17,7
53	12,8
54	66,7
55	13,7
56	19,0
57	2,5
58	менее 1

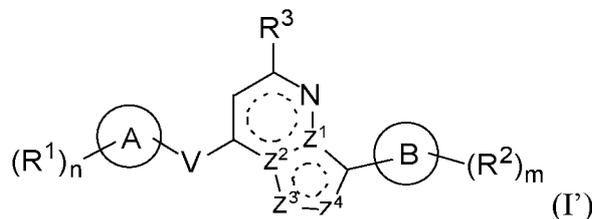
59	28,1
60	4,1
61	26,5
62	14,6
63	38,9
64	15,1
65	55,2
66	69,0
67	5
68	16
69	15
70	18
71	23
72	101
73	41
74	5
75	15,3
76	24,3
77	1000
78	152
79	246
80	10
81	10
82	20
83	14
84	9
85	4
86	9
87	3
88	1
89	менее 1
90	5
91	2

92	94
94	12
95	36
96	32,7
97	10
98	14
99	16
100	16
101	15,5
102	26
103	15
104	154
105	9
106	46
107	15
108	35

Предшествующее описание рассматривают только в качестве иллюстрации принципов настоящего изобретения. Кроме того, поскольку специалистам в данной области техники будут совершенно очевидны многочисленные модификации и изменения, нежелательно ограничивать изобретение точной трактовкой и указанным способом, описанными выше. Соответственно, можно считать, что все подходящие модификации и эквиваленты входят в объем изобретения, как определено прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I¹):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Z^1 представляет собой C или N;

Z^2 представляет собой C или N;

Z^3 представляет собой CR^d , N, O, S, S(O) или S(O)₂;

Z^4 представляет собой CH или N;

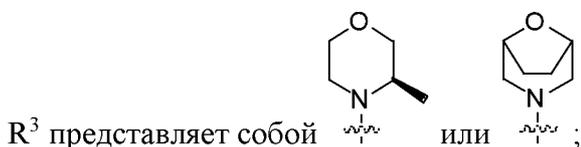
V представляет собой прямую связь или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c или $-N(R^a)-$;

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^1 в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2(R^b)$, $-S(O)(NH)(R^b)$ и $-P(O)(R^b)_2$;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил;

R^2 в каждом случае представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил;



R^a и R^d каждый независимо представляет собой водород, галоген или алкил;

R^b представляет собой алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, где указанные циклоалкил, гетероциклил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним R^c ;

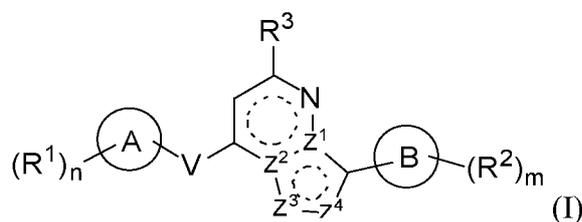
R^c выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, амина, алкила, алкоксила и галогеналкила;

R^e представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Z^1 представляет собой C или N;

Z^2 представляет собой C или N;

Z^3 представляет собой CH, N или S;

Z^4 представляет собой CH или N;

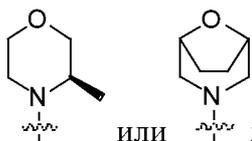
V представляет собой прямую связь или $-N(R^a)-$;

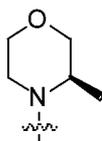
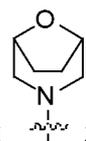
кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой водород, галоген, алкил, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$;

кольцо B представляет собой 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

R^2 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил;



R^3 представляет собой  или  ;

R^a представляет собой водород или алкил;

R^b представляет собой алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, где указанные циклоалкил, гетероцикл и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, амина, алкила, алкоксила и галогеналкила;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

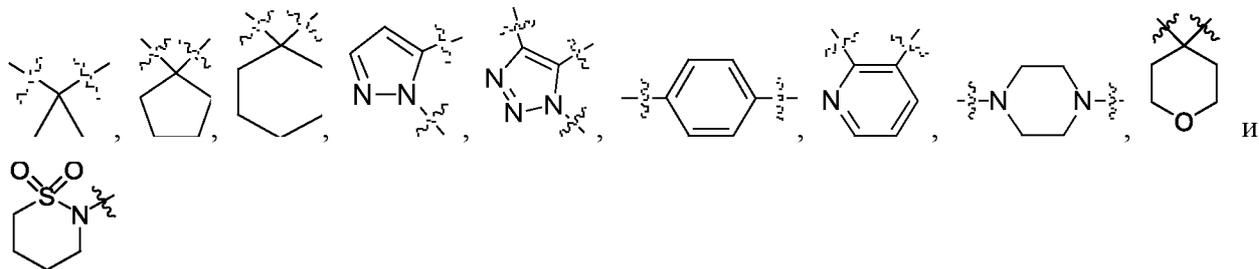
m равен 0, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой C.

4. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой N.
5. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой C.
6. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^2 представляет собой N.
7. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой C, и Z^2 представляет собой N.
8. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой N, и Z^2 представляет собой C.
9. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой C, и Z^2 представляет собой C.
10. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой CR^d .
11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой водород, галоген или метил.
12. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой CH.
13. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой N.
14. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой S.
15. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой O.
16. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой S(O).
17. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^3 представляет собой S(O)₂.
18. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой C, Z^2 представляет собой N, и Z^3 представляет собой CH или N.
19. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой C, и Z^3 представляет собой CH, C(CH₃) или N.

20. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 представляет собой С, Z^2 представляет собой С, и Z^3 представляет собой О, S, S(O) или S(O)₂.
21. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой С.
22. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^4 представляет собой N.
23. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой прямую связь.
24. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^e.
25. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой -N(R^a)-.
26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой алкил.
27. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А отсутствует.
28. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил.
29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой циклопропил.
30. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероцикл.
31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиперазинил, тетрагидропиранил или 1,1-диоксид 1,2-тиазинана.
32. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный арил.
33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил.
34. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил.
35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пирозолил, пиридил или триазолил.

36. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



37. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, циано или галоген.

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород, циано или фтор.

39. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил.

40. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-3} -гидроксилалкил.

41. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2(R^b)$, $-S(O)(NH)(R^b)$ или $-P(O)(R^b)_2$.

42. Соединение по п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой алкил.

43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой C_{1-3} -алкил.

44. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равен 0, 1 или 2.

45. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и R^1 представляет собой галоген или алкил.

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиразолил, пиридил или триазолил.

47. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный арил, и R^1 представляет собой циано, $-S(O)_2(R^b)$ или $-S(O)(NH)(R^b)$.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой циклопропил, циклопентил, циклогексил, пиперазинил или фенил.

49. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой алкил.

50. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой C_{1-3} -алкил.

51. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероарил.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой пирозолил, пирролил или пиридил.

53. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галоген.

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой хлор.

55. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой алкил.

56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-3} -алкил.

57. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галогеналкил.

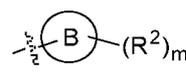
58. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-3} -галогеналкил.

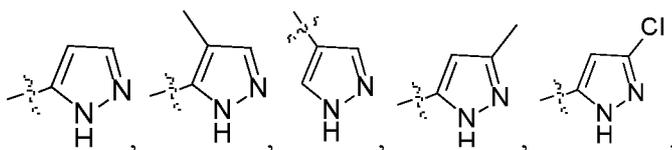
59. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой циклоалкил.

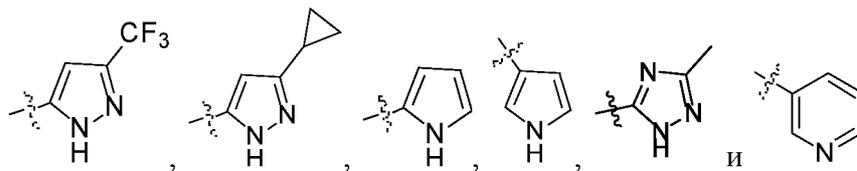
60. Соединение по п. 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

61. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, 1 или 2.

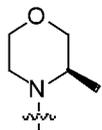
62. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

 выбран из группы, состоящей из:



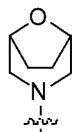


63. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3



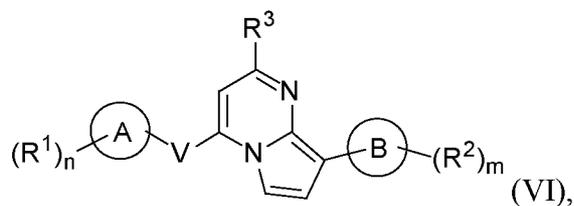
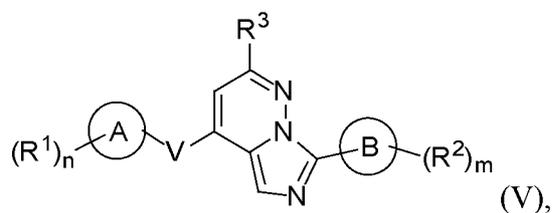
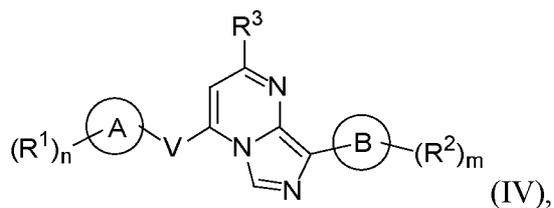
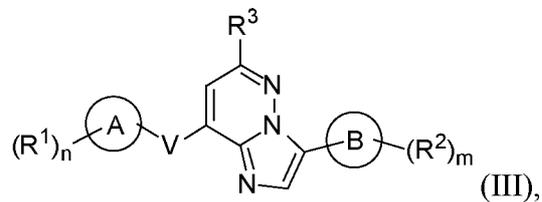
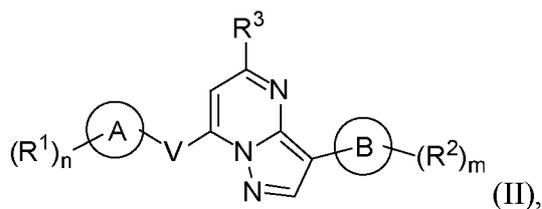
представляет собой

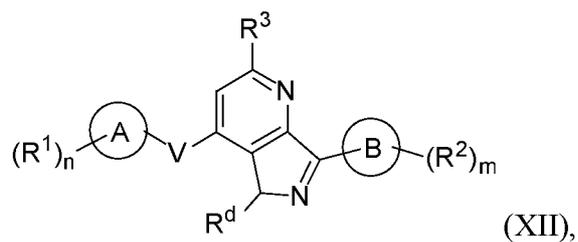
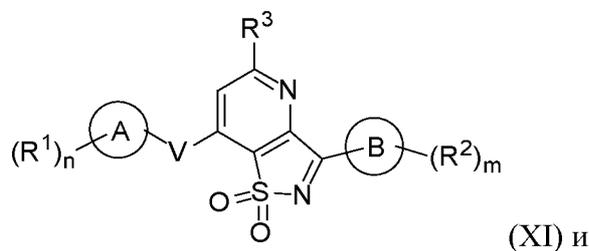
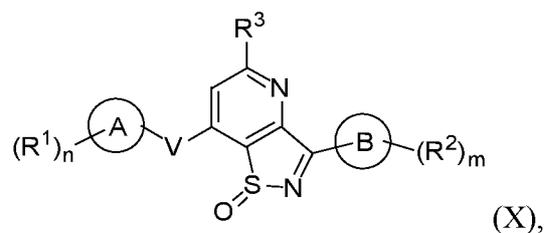
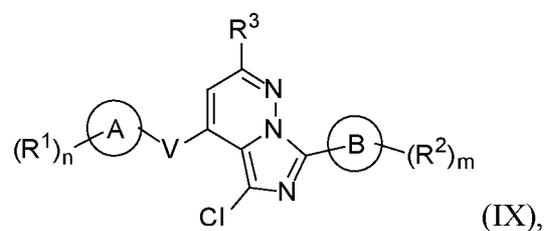
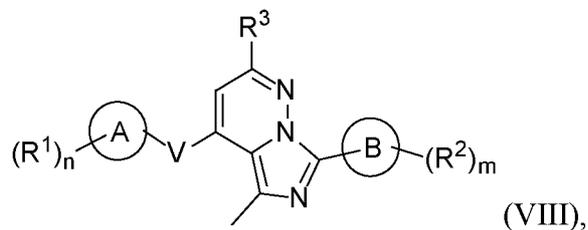
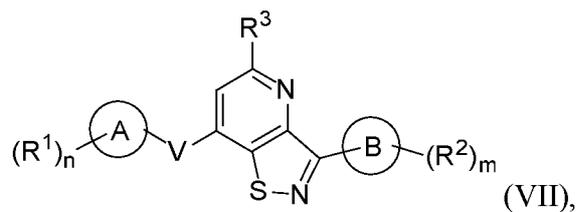
64. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3



представляет собой

65. Соединение по любому из пп. 1-64, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

66. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

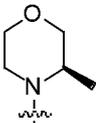
V представляет собой прямую связь или C₁-алкил;

кольцо A выбрано из циклопропила, циклопентила, циклогексила, пиперазинила, фенила, пиразолила, пиридинила или триазолила;

R¹ выбран из водорода, гидроксила, фтора, циано, метила, -S(O)₂(R^b), -S(O)(NH)(R^b) или -P(O)(R^b)₂;

кольцо В представляет собой пиразолил, пирролил или пиридил;

R^2 представляет собой хлор, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или 3-6-членный циклоалкил;

R^3 представляет собой  или  ;

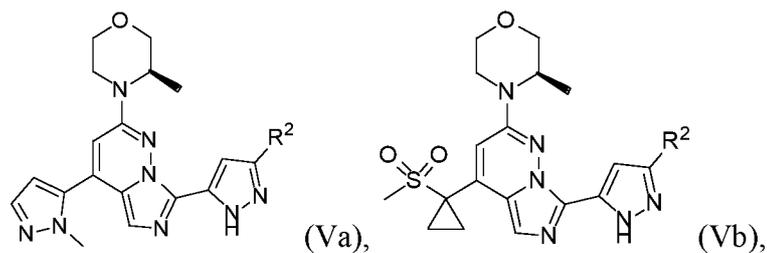
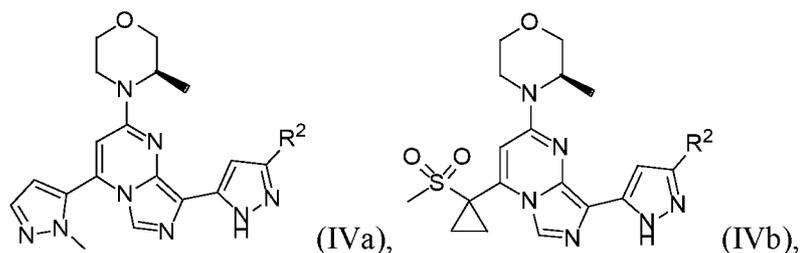
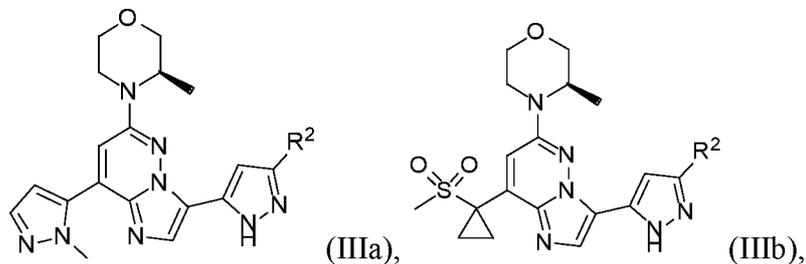
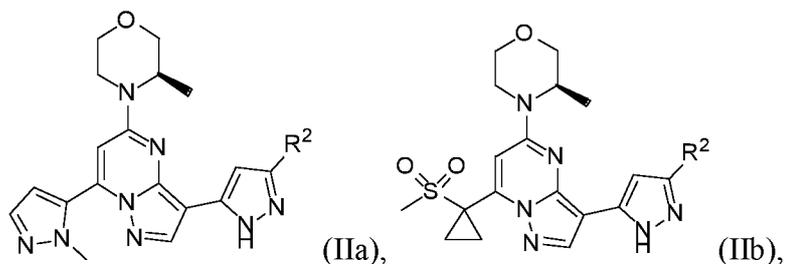
R^b представляет собой C_{1-3} -алкил;

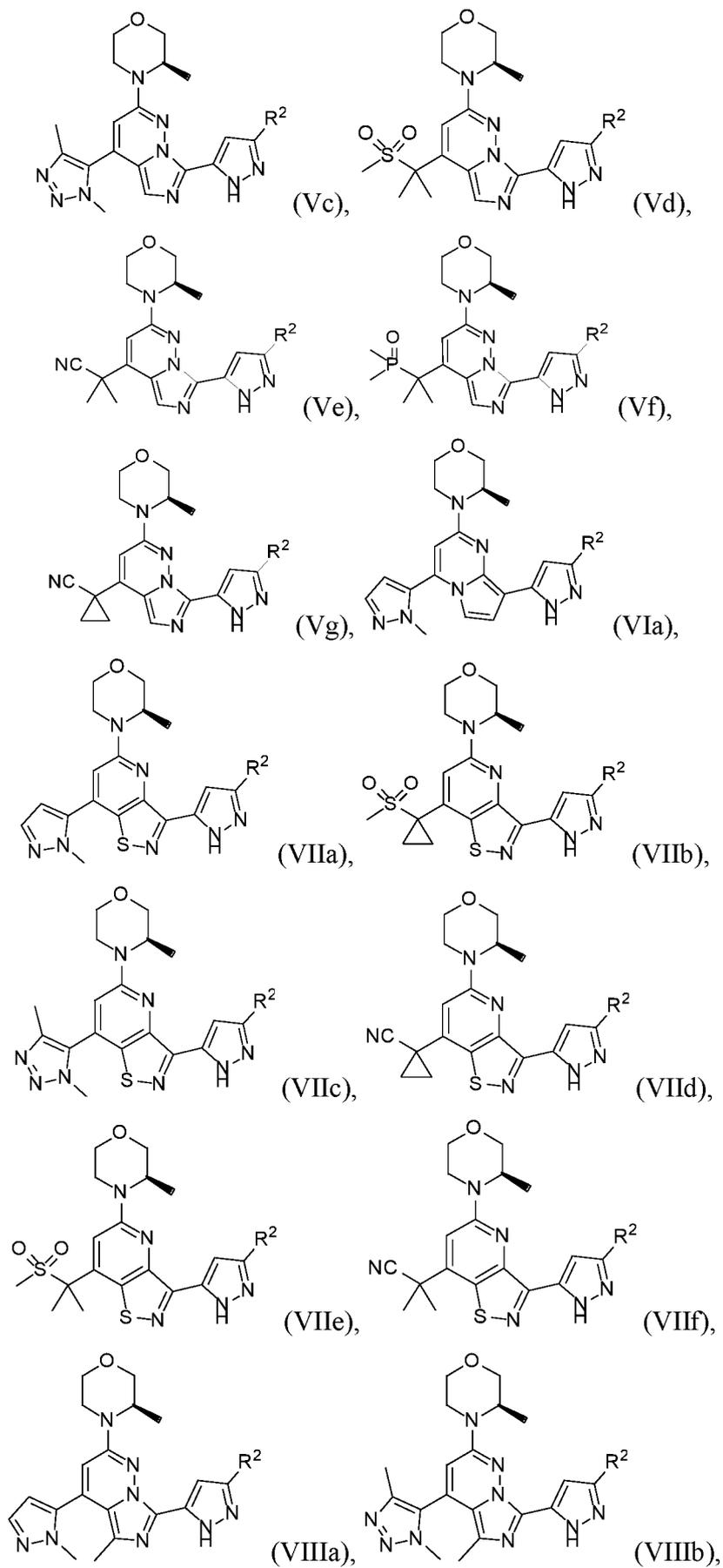
R^d представляет собой водород, хлор или C_{1-3} -алкил;

n равен 0, 1 или 2; и

m равен 0, 1 или 2.

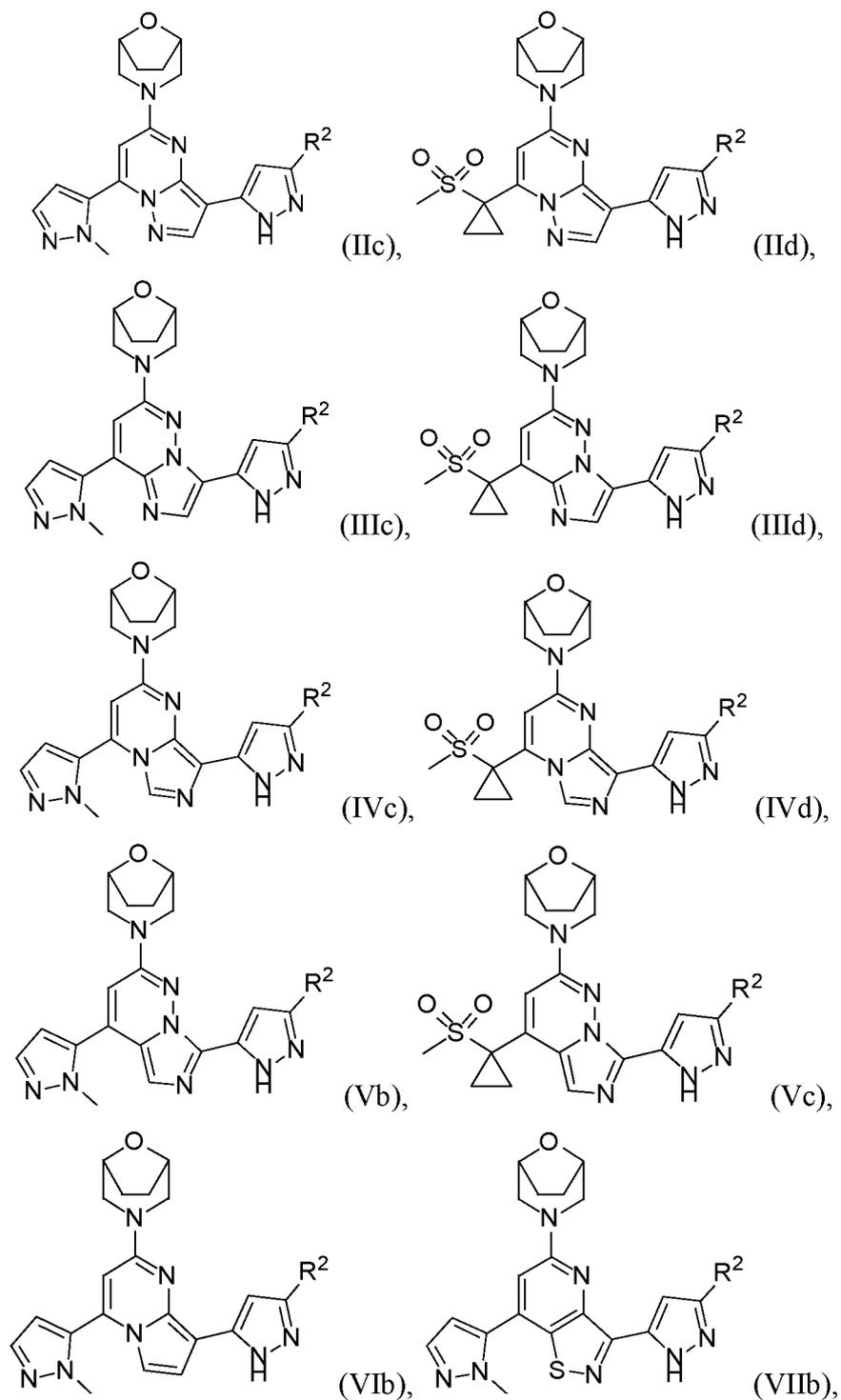
67. Соединение по п. 1 или 2, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





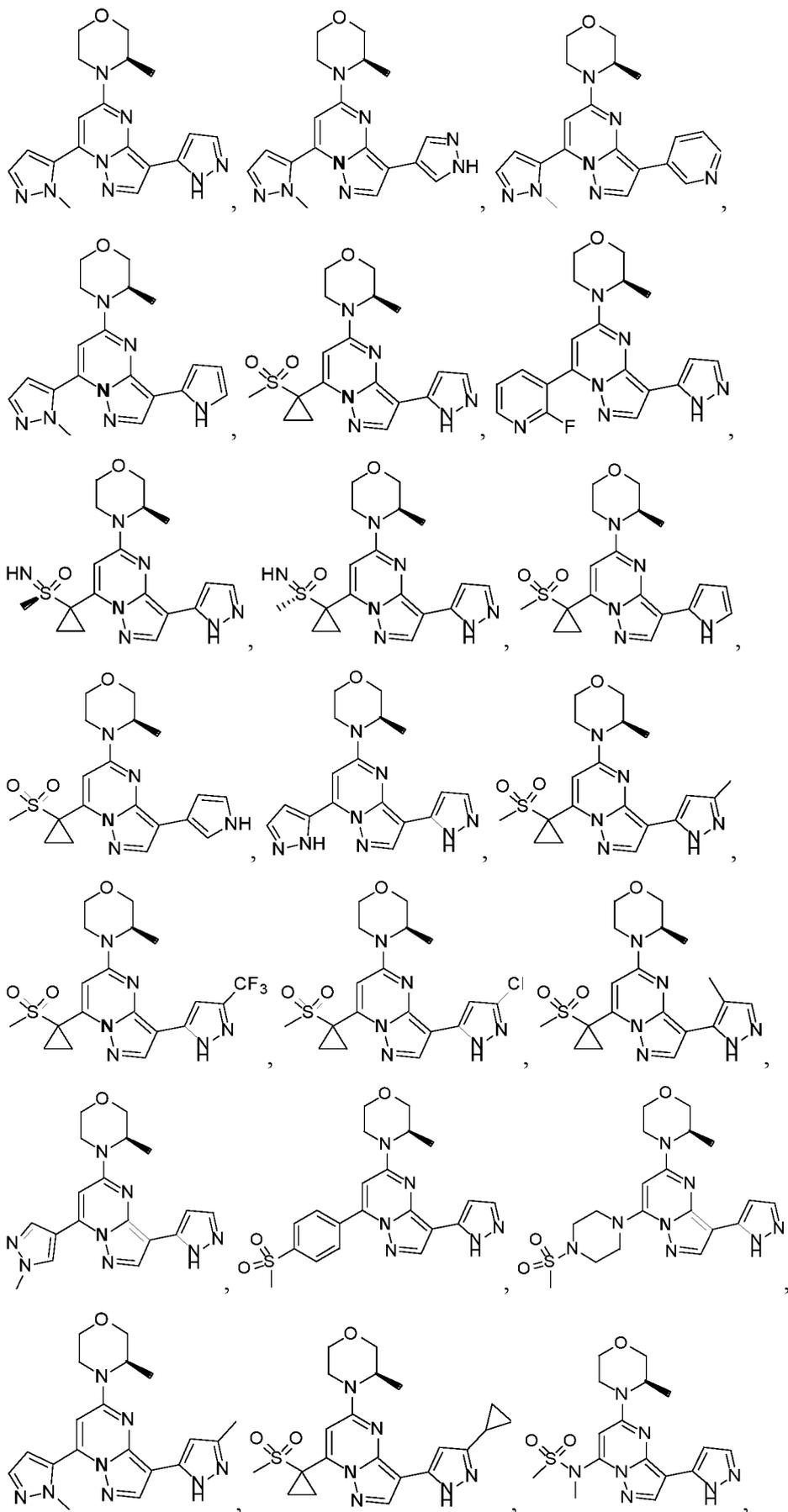
или его фармацевтически приемлемая соль.

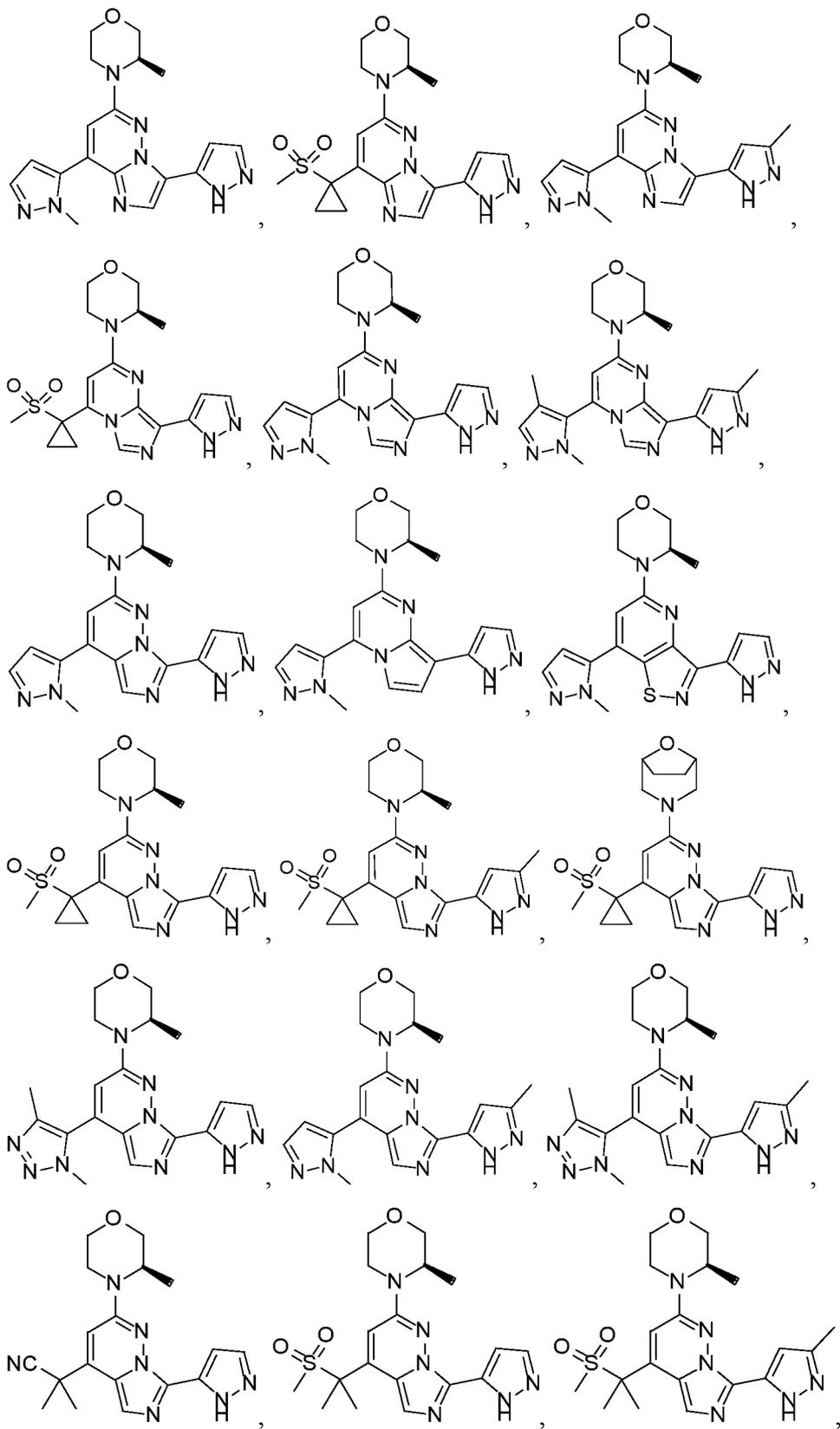
68. Соединение по п. 1 или 2, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

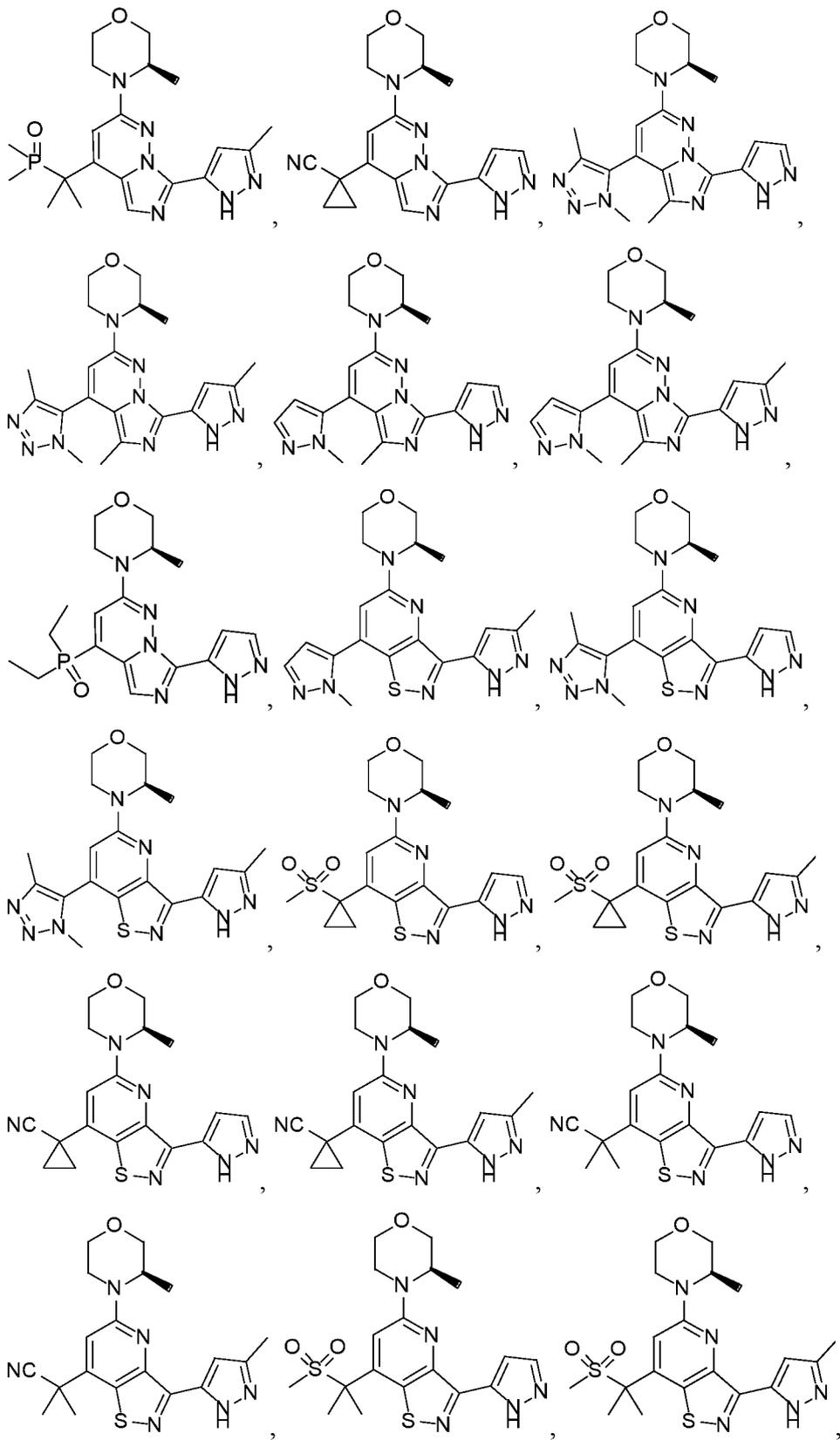


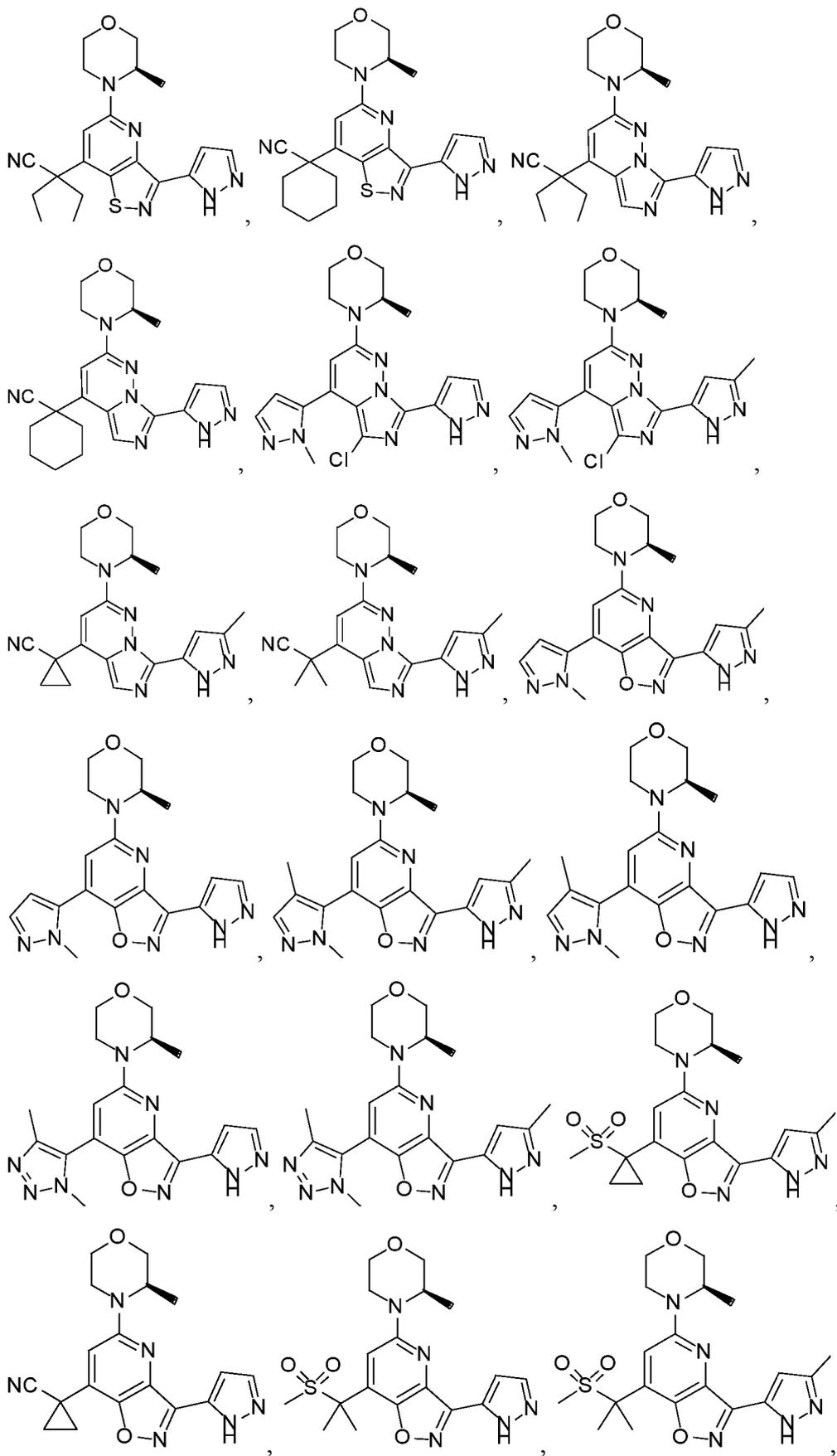
или его фармацевтически приемлемая соль.

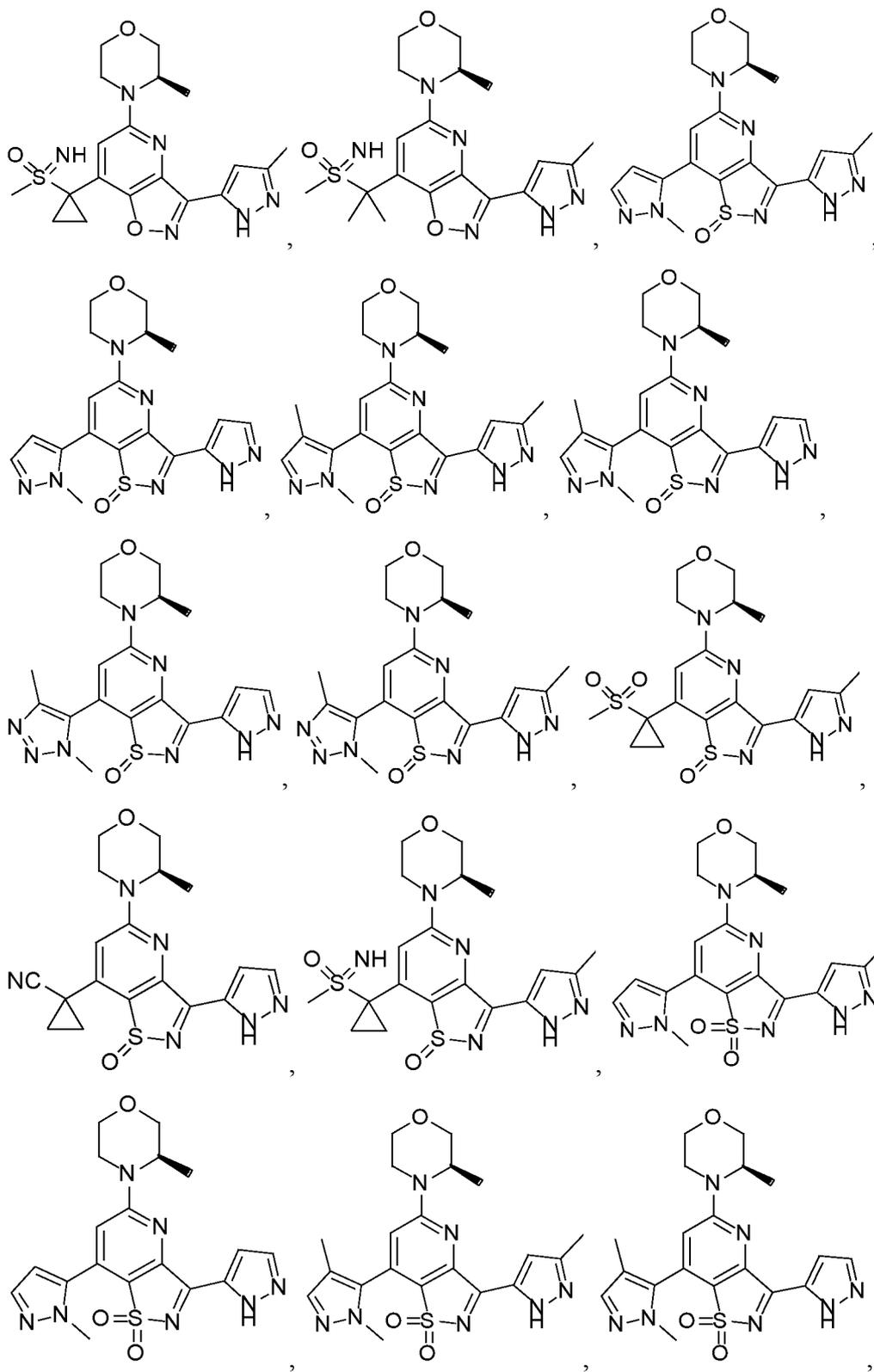
69. Соединение по п. 1 или 2, выбранное из группы, состоящей из:

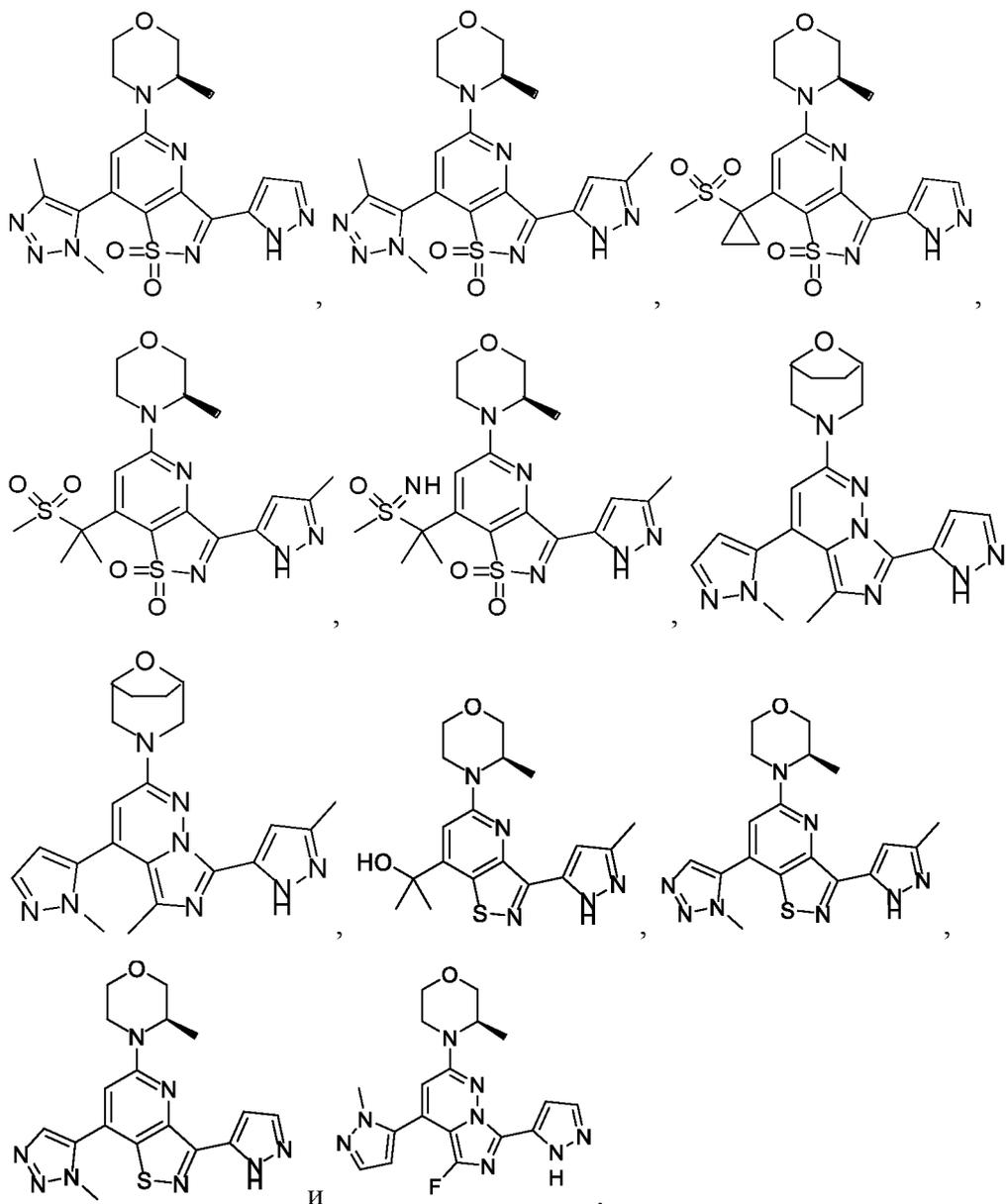












или его фармацевтически приемлемая соль.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

71. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 70.

72. Применение соединения по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 70 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

73. Соединение по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 70 для применения в лечении рака.

74. Способ ингибирования киназы ATR у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 70.