

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045787

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.27

(21) Номер заявки
202092444

(22) Дата подачи заявки
2019.04.09

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК МОДУЛЯТОРЫ КИНАЗЫ PI3K И ПУТЕЙ АУТОФАГИИ

(31) 62/655,741

(32) 2018.04.10

(33) US

(43) 2021.01.26

(86) PCT/US2019/026634

(87) WO 2019/199864 2019.10.17

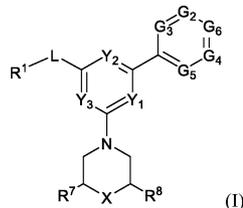
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕЙРОПОР ТЕРАПИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Стокинг Эмили М., Вразидло
Вольфганг Дж. (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2009066084
WO-A1-2007084786

(57) Настоящее изобретение относится к тризамещенным арильным и гетероарильным соединениям формулы (I), к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам их применения, включая способы модулирования аутофагии или предупреждения, реверсирования, замедления или ингибирования пути PI3K-AKT-MTOR, а также к способам лечения заболеваний, связанных с регуляцией аутофагии или пути PI3K-AKT-MTOR.



B1

045787

045787

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке заявлен приоритет относительно предварительной заявки на патент США № 62/655741, поданной 10 апреля 2018 года, озаглавленной "TRI-SUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF PI3-KINASE AND AUTOPHAGY PATHWAYS", полное содержание которой во всех отношениях включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к тризамещенным арильным и гетероарильным соединениям, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам их применения, включая способы модулирования пути PI3K-AKT-mTOR, к способам активации, усиления или стимуляции аутофагии посредством предотвращения, реверсирования, замедления или ингибирования пути PI3K-AKT-mTOR, и к способам лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции пути PI3K-AKT-mTOR.

Уровень техники

Аутофагия, принципиальный механизм выведения клеточных компонентов, играет важную роль в развитии, клеточной дифференцировке, гомеостазе и выживании клеток. Нарушение регуляции аутофагии связано со многими различными нейродегенеративными расстройствами, включая амиотрофический боковой склероз, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезнь Хантингтона (HD). Для лечения указанных нейродегенеративных расстройств могут быть эффективны терапевтические агенты, которые активируют аутофагию (Martinez-Vicente et al. Nat. Neurosci. 2010, 13(5), 567-576).

Каскад PI3K-AKT-mTOR (киназа PI3/Akt/мишень рапамицина в клетках млекопитающих) регулирует экспрессию генов выживания клеток и энергетику клеток. Указанный каскад также является ключевым отрицательным регулятором аутофагии (Codogno and Meijer, Cell Death Differ. 2005, 12(S2), 1509-1518, Bhaskar, et al. Molecular Neurodegeneration 2009, 4, 14; Cherra and Chu, Future Neurol. 2008, 3(3), 309-323). Таким образом, ингибирование пути PI3K-AKT-mTOR может быть идеальным способом активации аутофагии, усиления выживания клеток и лечения периферических дегенеративных расстройств и нейродегенеративных расстройств.

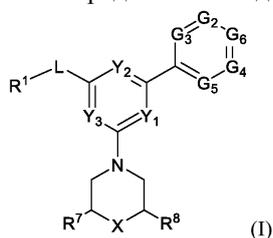
Внутриклеточные системы, которые регулируют образование частиц активного кислорода и активного азота (ROS/RNA), а также трансформации ROS/RNS, необходимы для поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза. Нарушенное, нерегулируемое образование ROS/RNS приводит к ферментативной дисфункции, усилению неправильного скручивания белков и активации патогенных клеточных процессов, которые лежат в основе многих нейродегенеративных расстройств. PI3K играет центральную роль в регуляции образования ROS/RNS посредством модулирования сигнальных путей синтазы оксида азота (NOS) и оксидазы никотинамид-аденин-динуклеотидфосфата (НАДФ) (NOX). Действительно, ингибирование PI3K снижает ROS и передачу сигналов окислительного стресса. Терапевтические агенты, ингибирующие PI3K, вероятно будут эффективны для лечения нейродегенеративных заболеваний, которые демонстрируют патогенный механизм окислительного стресса, включая гипоксию-ишемию, травматическое повреждение головного мозга, синуклеопатию, AD, HD, повреждение спинного мозга и судороги.

Кроме того, недавно установлено, что путь PI3K/AKT является клинически релевантной мишенью при воспалительных заболеваниях, включая дерматологические расстройства. Модуляторы пути PI3K/AKT могут находить применение для лечения дерматологических расстройств, таких как атопический дерматит, розовые угри, угревая сыпь и псориаз.

Сохраняется потребность в соединениях, влияющих на аутофагию, обладающих требуемыми фармацевтическими свойствами. В настоящем изобретении предложены некоторые тризамещенные арильные и гетероарильные соединения, которые, как было обнаружено, ингибируют путь PI3K-AKT-mTOR. Указанные соединения ингибируют фосфорилирование AKT и mTOR. Следовательно, указанные соединения также повышают уровни маркеров аутофагии и усиливают выведение из клеток токсичных белковых агрегатов. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения нейродегенеративных расстройств и других расстройств, связанных с сигнальным каскадом PI3K-AKT-mTOR, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, деменция PD, множественная системная атрофия, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекция, дерматологические расстройства, болезнь Крона, болезни сердца, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерация желтого пятна, кардиомиопатия и старение.

Раскрытие изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



где R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m-C_{6-18}$ арил, $-CH=CH-C_{6-18}$ арил, $-(CR^cR^d)_n-(5-12-членный\ гетероарил)$, $-(CR^eR^f)_o-(3-10-членный\ гетероциклоалкил)$ или $-(CR^gR^h)_p-C_{3-6}$ циклоалкил;

m , n , o и p , каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил,

или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильное кольцо, или R^a и R^b вместе образуют $=CH_2$ или $=O$;

каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x ;

где каждый заместитель R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^iR^j$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^kR^l$, $-NR^qR^r$, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)-C_{6-18}$ арил, незамещенный или замещенный метилом или галогеном, $-CO_2C_{1-4}$ алкил, $-CO_2-C_{6-18}$ арил, $-C(O)CH_2-C_{6-18}$ арил, незамещенный или замещенный метилом или галогеном, $-CH_2-C_{6-18}$ арил, незамещенный или замещенный метилом или галогеном, или моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом;

где R^i , R^j , R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-ОН или $-C_{1-4}$ алкил-О- C_{1-4} алкил,

где R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-ОН, $-C_{1-4}$ алкил-О- C_{1-4} алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил;

L представляет собой $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-CF_2-$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^sR^t-$; где R^s и R^t каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил;

X представляет собой O, S, NH, $N(CO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил) или CH_2 ;

Y_1 , Y_2 и Y_3 , каждый независимо, представляют собой CH или N; где не более одного из Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой N; причем если L отличен от $-S(O)_2-$, то каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH;

G_2 представляет собой N или CR^2 ;

G_3 представляет собой N или CR^3 ;

G_4 представляет собой N или CR^{4a} ;

G_5 представляет собой N или CR^5 ; и

G_6 представляет собой N или CR^6 ;

причем R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-2}$ галогеналкил, $-O-C_{1-2}$ галогеналкил или $-NR^uR^v$;

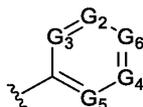
R^u представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^v представляет собой H, C_{1-4} алкил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил или $-C(O)NR^wR^y$;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v , является незамещенным или замещенным группой $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$,

R^w и R^y , каждый независимо, представляют собой H или C_{1-4} алкил;

где



не является незамещенным фенилом; и

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкил, или R^7 и R^8 вместе образуют $-CH_2CH_2-$;

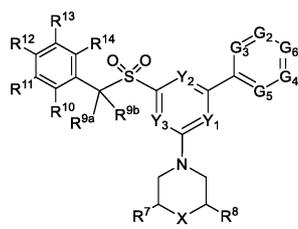
причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах воплощения, соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из соединений, описанных или приведенных в качестве примера в подробном описании настоящего изобретения.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), или любых ее вариантов, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $(CR^cR^d)_n$ -гетероарил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил или $(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), или любых ее вариантов, L представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^sR^t-$. В других вариантах воплощения, L представляет собой $-C(O)-$, $-O-$, $-CF_2-$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^sR^t-$. В других аспектах предложены соединения формулы (II):



где X представляет собой O, S, NH, N(CO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂-C₃₋₆циклоалкил) или CH₂;

Y₁, Y₂ и Y₃, каждый независимо, представляют собой CH или N;

G₂ представляет собой N или CR²;

G₃ представляет собой N или CR³;

G₄ представляет собой N или CR^{4a};

G₅ представляет собой N или CR⁵; и

G₆ представляет собой N или CR⁶;

причем R², R³, R^{4a}, R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -OH, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₂галогеналкил, -O-C₁₋₂галогеналкил или -NR^uR^v;

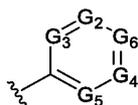
R^u представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R^v представляет собой H, C₁₋₄алкил, моноциклический C₃₋₆циклоалкил, -C(O)C₁₋₄алкил или -C(O)NR^wR^y;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v, является незамещенным или замещенным группой -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂, и

R^w и R^y, каждый независимо, представляют собой H или C₁₋₄алкил;

где



не является незамещенным фенилом;

R⁷ и R⁸, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₄алкил, или R⁷ и R⁸ вместе образуют -CH₂CH₂-;

R^{9a} и R^{9b}, каждый независимо, представляют собой водород или галоген;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -OH, -CN, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₂галогеналкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, -O-C₁₋₂галогеналкил, -SO₂C₁₋₄алкил или -NR^{aa}R^{bb};

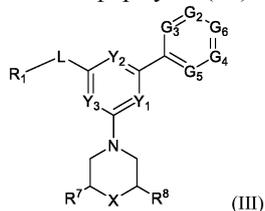
R^{aa} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или -C₁₋₄алкил-OH;

R^{bb} представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В других аспектах предложены соединения формулы (III):



где R¹ представляет собой -(CR^aR^b)_m-C₆₋₁₈арил, -CH=CH-C₆₋₁₈арил, (CR^cR^d)_n-(5-12-членный гетероарил), (CR^eR^f)_o-(3-10-членный гетероциклоалкил) или (CR^gR^h)_p-C₃₋₆циклоалкил, причем если L представляет собой SO₂, то гетероарил и гетероциклоалкил, присутствующие в R¹, являются моноциклическими; m равен 0 или 2;

n, o и p, каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и R^h, каждый независимо, представляют собой H, галоген или C₁₋₄алкил,

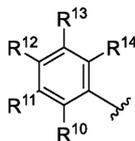
или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкильное кольцо, или R^a и R^b вместе образуют =CH₂ или =O;

каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, присутствующий в R¹, является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x;

где каждый заместитель R^x независимо представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₂-галогеналкил, -OH, -OC₁₋₄алкил, -O-C₁₋₂-галогеналкил, циано, -C(O)C₁₋₄алкил, -C(O)NRⁱR^j, -SO₂C₁₋₄алкил, -SO₂NR^kR^l, -NR^qR^r, -C(O)-C₃₋₆циклоалкил, -C(O)-C₆₋₁₈арил, незамещенный или замещен-

ный метилом или галогеном, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{CO}_2\text{-C}_{6-18}$ арил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{-C}_{6-18}$ арил, незамещенный или замещенный метилом или галогеном, $-\text{CH}_2\text{-C}_{6-18}$ арил, незамещенный или замещенный метилом или галогеном, или моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный метилом, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкилом или $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкилом;

где R^i , R^j , R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил-ОН или $-\text{C}_{1-4}$ алкил-О- C_{1-4} алкил, где R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил-ОН, $-\text{C}_{1-4}$ алкил-О- C_{1-4} алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил; или R^1 представляет собой



где R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{1-2}$ галогеналкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ галогеналкил, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{NR}^{\text{aa}}\text{R}^{\text{bb}}$;

R^{aa} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или $-\text{C}_{1-4}$ алкил-ОН;

R^{bb} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

L представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-$ или $-\text{CR}^s\text{R}^t-$; где R^s и R^t каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил;

X представляет собой O, S, NH, $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил), $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил), $\text{N}(\text{SO}_2\text{-C}_{3-6}$ циклоалкил) или CH_2 ;

Y_1 , Y_2 и Y_3 , каждый независимо, представляют собой CH или N; причем если L отличен от $-\text{S}(\text{O})_2-$, то каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH;

G_2 представляет собой N или CR^2 ;

G_3 представляет собой N или CR^3 ;

G_4 представляет собой N или $\text{CR}^{4\text{a}}$;

G_5 представляет собой N или CR^5 ; и

G_6 представляет собой N или CR^6 ;

причем R^2 , R^3 , $\text{R}^{4\text{a}}$, R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{1-2}$ галогеналкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ галогеналкил или $-\text{NR}^u\text{R}^v$;

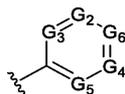
R^u представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^v представляет собой H, C_{1-4} алкил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^y$;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v , является незамещенным или замещенным группой $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) или $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^w и R^y каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил;

где



не является незамещенным фенилом; и

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкил, или R^7 и R^8 вместе образуют $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения, в любом из соединений формулы (I), (II) или (III), каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, Y_1 представляет собой N, и каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, Y_2 представляет собой N, и каждый Y_1 и Y_3 представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, Y_3 представляет собой N, и каждый Y_1 и Y_2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах воплощения, в любом из соединений формулы (I), (II) или (III), X представляет собой O. В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой NH, $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил), $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил) или $\text{N}(\text{SO}_2$ циклоалкил).

В некоторых вариантах воплощения, в любом из соединений формулы (I), (II) или (III), каждый G_2 и G_4 представляет собой N, и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, в любом из соединений формулы (I), (II) или (III), G_3 представляет собой CR^3 , и G_5 представляет собой CR^5 . В некоторых вариантах воплощения, в любом из соединений формулы (I), (II) или (III), один из G_2 и G_4 представляет собой N.

В некоторых вариантах воплощения, в любом из соединений формулы (I), (II) или (III), R^6 представляет собой $-\text{NR}^u\text{R}^v$. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтиче-

ская композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции, согласно предложенным вариантам воплощения, могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения, предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (а) по меньшей мере одно соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства. В некоторых аспектах соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), (II) или (III), используют для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство. В других вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой периферическое дегенеративное расстройство. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию и старение. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой дерматологическое расстройство. В некоторых вариантах воплощения, дерматологическое расстройство выбрано из розовых угрей, угревой сыпи, псориаза и атопического дерматита.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание или состояние. В других вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой периферическое дегенеративное расстройство. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию и старение. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой дерматологическое расстройство. В некоторых вариантах воплощения, дерматологическое расстройство выбрано из розовых угрей, угревой сыпи, псориаза и атопического дерматита.

В настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) для получения лекарственного средства для лечения таких заболеваний и медицинских состояний, а также применение таких соединений и солей для лечения указанных заболеваний и медицинских состояний. В некоторых вариантах воплощения, предложено применение по меньшей мере одного соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции соединения формулы (I), (II) или (III) для производства лекарственного средства для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство. В других вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой периферическое дегенеративное расстройство. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию или старение. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой дерматологическое расстройство. В некоторых вариантах воплощения, дерматологическое расстройство выбрано из розовых угрей, угревой сыпи, псориаза и атопического дерматита.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ вмешательства в процесс аутофагии в клетке для модулирования, активации, усиления или стимуляции аутофагии в клетке или для предотвращения, реверсирования, замедления или ингибирования каскада PI3K-AKT-mTOR, включающий приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли, и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции в соответствии с предложенными вариантами реализации, причем указанное приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Дополнительные варианты реализации, признаки и преимущества настоящего изобретения станут понятны из следующего подробного описания и при практическом воплощении настоящего изобретения.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к арильным и гетероарильным соединениям, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам их применения, включая способы модулирования, активации, усиления или стимуляции аутофагии посредством предотвращения, реверсирования, замедления или ингибирования пути PI3K-AKT-MTOR, а также к способам лечения заболеваний, связанных с регуляцией аутофагии.

Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами реализации, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Следует также понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена лишь для описания конкретных вариантов реализации, и ее не следует толковать как ограничивающую.

В контексте данного документа и прилагаемой формулы изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Дополнительно следует отметить, что формула изобретения может быть составлена для исключения любого необязательного элемента. Таким образом, указанное утверждение предназначено в качестве предварительной основы для применения такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., в отношении перечисления элементов формулы изобретения, или для применения "отрицательного" ограничения.

В контексте данного документа, термины "включающий", "содержащий" и "включающий в себя" использованы в открытом, не ограничивающем значении.

Для придания описанию большей краткости, некоторые количественные выражения, представленные в настоящем документе, не обозначены термином "приблизительно". Однако следует понимать, что независимо от того, использован ли термин "примерно" или нет, каждое количество, представленное в настоящем документе, относится к фактическому данному значению, а также относится к приближению данного значения, которое целесообразно предположить на основании общих знаний в данной области техники, включая эквиваленты и приближения, обусловленные экспериментальными и/или измерительными условиями для данного значения. Если выход представлен в процентном выражении, то указанный выход относится к массе вещества, для которого дан выход, относительно максимального количества того же вещества, которое может быть получено в конкретных стехиометрических условиях. Концентрации, выраженные в процентах, относятся к массовым долям, если не указано иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. При практическом осуществлении или апробации настоящего изобретения могут быть использованы также любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе. Все публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в отношении раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми упомянуты эти публикации.

Если не указано иное, способы и методики, предложенных вариантов воплощения, обычно осуществляют в соответствии со стандартными способами, известными в данной области техники, а также в соответствии со способами, описанными в различных общих и более конкретных источниках, которые цитированы и рассмотрены в настоящем описании. См., например, Loudon, Organic Chemistry, 4^e издание, Нью-Йорк: Oxford University Press, 2002, сс. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5^e издание, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, использованная в настоящем документе для названий рассматриваемых соединений, представлена в приведенных примерах. Названия соединений, в целом, составлены с использованием доступного в продаже программного обеспечения ChemBioDraw Ultra версии 13.0.2.3021.

Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть представлены в виде комбинации в составе одного варианта реализации. И наоборот, некоторые признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, касающихся химических групп, представленных переменными, специально предусмотрены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так, как если бы каждая и любая комбинация была описана отдельно и в явном виде, до той степени, до которой такие комбинации включают соединения, которые являются стабильными соединениями (т.е. соединениями, которые можно выделить, охарактеризовать и испытать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, также специально предусмотрены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так, как если бы любая и каждая такая подкомбинация химических групп была описана в настоящем документе в отдельности и в явном виде.

Термины.

Если не указано иное, то следующие термины имеют приведенные далее значения.

Термины, не получившие определения, имеют значение, общепринятое в данной области техники.

Термин "алкил" относится к насыщенной неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), n-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете стандартных знаний в данной области техники и указаний, представленных в настоящем документе, считаются эквивалентом любого из вышеперечисленных примеров. В некоторых случаях алкильные группы представляют собой C₁₋₄-алкил.

"Галогеналкил" относится к алкильной группе, как описано выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены группой галогена. Примеры таких групп включают, без ограничения, фторалкильные группы, такие как фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и т.п.

Термин "оксо" относится к карбонильному атому кислорода. Например, циклопентил, замещенный оксо-группой, представляет собой циклопентанон.

"Арил" или "Ar" относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 18 кольцевых атомов углерода, имеющей одно кольцо (такое как присутствует в фенильной группе) или кольцевую систему, содержащую несколько конденсированных колец (примеры таких ароматических кольцевых систем включают нафтил, антрил и инданил), и указанные конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими, при условии, что точка присоединения находится у атома ароматического кольца. Данный термин включает, в качестве примера, фенил и нафтил.

"Циклоалкил" относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п. Такие циклоалкильные группы включают, в качестве примера, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п., или многокольцевые структуры, такие как адамантан и т.п. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой 3-6-членное кольцо.

Термин "гетероарил" относится к моноциклическому, конденсированному бициклическому или конденсированному полициклическому ароматическому гетероциклу (кольцевой структуре, имеющей кольцевые атомы, выбранные из атомов углерода и до четырех гетероатомов, выбранных из атома азота, кислорода и серы), имеющему от 5 до 12 кольцевых атомов на один гетероцикл. Такие гетероарильные группы содержат по меньшей мере одно кольцо в указанной кольцевой системе, которое является ароматическим, при условии, что точка присоединения находится у атома ароматического кольца. В некоторых вариантах воплощения, кольцевой атом(ы) азота и/или серы в гетероарильной группе являются необязательно окисленными с образованием фрагментов N-оксида (N→O), сульфонила или сульфонила. В некоторых случаях гетероарильные группы представляют собой 5-, 6-, 8-, 9- или 10-членные кольцевые системы.

Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются этим, пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, бензотиазол, бензоксазол, индолизин, изоиндол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, феноксазин, фенотиазин, фталимид и т.п.

"Гетероциклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы, и содержащей от 3 до 20 кольцевых атомов, включая от 1 до 10 гетероатомов. Указанные кольцевые атомы выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, серы или кислорода, причем в конденсированных кольцевых системах одно или более колец могут представлять собой циклоалкил, арил или гетероарил, при условии, что точка присоединения находится в неароматическом кольце. В некоторых вариантах воплощения, атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы являются необязательно окисленными с образованием фрагментов N-оксида, -S(O)- или -SO₂-. Примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются этим, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, дигидроиндол, индазол, хинолизин, имидазолидин, имидазолин, индолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, тиазолидин и т.п. В некоторых случаях гетероциклоалкильные группы представляют собой 4-, 5- или 6-членные кольца. В некоторых случаях гетероциклоалкил содержит конденсированное фенильное кольцо.

"Циано" относится к группе -CN.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

"Гидроксил" или "гидроксил" относится к группе -OH.

В дополнение к описанию, представленному в настоящем документе, термин "замещенный", используемый для модификации конкретной группы или радикала, означает, что один или более атомов водорода конкретной группы или радикала, каждый независимо друг от друга, замещены одинаковыми или различными группами заместителей, как описано ниже. Группы заместителей включают, но не огра-

ничиваются этим, алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, amino, аминоксил, аминокарбонил, аминокарбонилалкокси, аминокарбонилалкокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиоалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, аралкил, аминсульфонил, сульфониламино, сульфонил, оксо, карбонилалкиленалкокси и т.п. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа является незамещенной или замещенной одним или более заместителями. При использовании термина "замещенная" для описания структурной системы, замещение может иметь место в любом положении системы, допустимом валентностью. Если группа или фрагмент содержит более одного заместителя, то следует понимать, что заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. В некоторых вариантах воплощения, замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах воплощения, замещенная группа или фрагмент содержит один заместитель. В некоторых вариантах воплощения, замещенная группа или фрагмент содержит два заместителя. В некоторых вариантах воплощения, замещенная группа или фрагмент содержит три заместителя. В некоторых вариантах воплощения, замещенная группа или фрагмент содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах воплощения, замещенная группа или фрагмент содержит пять заместителей.

Любая формула, изображенная в настоящем документе, предназначена для обозначения соединения данной структурной формулы, а также некоторых вариантов или форм. Например, формула, приведенная в настоящем документе, включает рацемическую форму или один или более энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров, или их смесь. Кроме того, любая формула, приведенная в настоящем документе, относится также к гидрату, сольвату или полиморфу данного соединения, или к их смеси.

Любая формула, представленная в настоящем документе, предназначена также для обозначения форм без метки и меченых изотопами форм указанных соединений. Соединения с изотопной меткой имеют структуры, изображенные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Такие соединения с изотопной меткой пригодны для метаболических исследований (предпочтительно с ^{14}C), исследований кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), технологий обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ)], включая анализы распределения лекарства или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов. В частности, соединение с меткой ^{18}F или ^{11}C может быть особенно предпочтительным для исследований ПЭТ или СПЕКТ. ПЭТ и СПЕКТ исследования можно проводить так, как описано, например, в публикации Brooks, D.J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development", *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236, а также в ссылках, цитированных в ней. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества благодаря большей метаболической стабильности, например, увеличенному периоду полувыведения *in vivo*, или уменьшения необходимых доз. Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их пролекарства могут быть, в общем, получены способами, описанными на схемах или в примерах и способах получения, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой.

Номенклатура " C_{i-j} ", где j больше i , используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, относится к вариантам воплощения настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода, от i до j , включая i и j . Например, термин C_{1-3} независимо относится к вариантам реализации, которые имеют один атом углерода (C_1), к вариантам реализации, которые имеют два атома углерода (C_2), и к вариантам реализации, которые имеют три атома углерода (C_3).

В контексте данного документа, любое упоминание дизаместителя включает различные варианты присоединения при наличии более чем одной такой возможности. Например, упоминание дизаместителя -A-B-, где $A \neq B$, в данном контексте относится к такому дизаместителю, в котором A присоединен к первому замещенному элементу, и B присоединен ко второму замещенному элементу, а также относится к такому дизаместителю, в котором A присоединен ко второму замещенному элементу, и B присоединен к первому замещенному элементу.

В отношении любых групп, описанных в настоящем документе, которые содержат один или более заместителей, конечно, следует понимать, что такие группы не содержат заместители или способы замещения, которые являются стерически невозможными и/или синтетически невыполнимыми. Кроме того, рассматриваемые соединения включают все стереохимические изомеры, возникающие при замещении указанных соединений.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, представленной формулой (I), предпочтительно соединений, описанных выше, и конкретных соединений, приме-

ры которых приведены в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы применения указанных солей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного в настоящем документе, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. См., в общем, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для контакта с тканями или организмом субъекта без излишней токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в настоящем документе, может содержать достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одной группы каждого типа и, соответственно, может взаимодействовать с множеством неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, эдизилаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечень других подходящих фармацевтически приемлемых солей представлен в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 17e издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985.

Для соединения формулы (I), которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкоуриновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаровая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксibenзойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота или любой совместимой смесью кислот, такой как смеси, описанные в представленных в настоящем документе примерах, и любой другой кислотой и их смесью, которые считаются эквивалентами или приемлемыми заменителями в свете общего уровня знаний в данной технологии.

"Сольват" относится к комплексу, образованному при объединении молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может быть органическим соединением, неорганическим соединением или их смесью. Некоторые примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Если растворителем является вода, то образованный сольват является гидратом.

"Стереоизомер" и "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые имеют одинаковый порядок соединения атомов, но разное расположение атомов в пространстве. Стереоизомеры включают цис-транс изомеры, E и Z изомеры, энантиомеры и диастереомеры.

"Таутомер" относится к альтернативным формам молекулы, которые различаются лишь электронным связыванием атомов и/или положением протона, таким как енол-кетонные и имин-енаминные таутомеры, или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащих кольцевую группировку атомов -N=C(H)-NH-, таких как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы. Специалистам в данной области техники понятно, что возможны другие таутомерные схемы расположения кольцевых атомов.

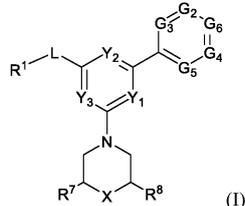
Следует понимать, что термин "или его соль или сольват, или стереоизомер" включает все перестановки солей, сольватов и стереоизомеров, например, сольват фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера рассматриваемого соединения.

Соединения

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в настоящем документе, включая сущность изобретения и прилагаемую формулу изобретения. Также предложе-

но применение всех соединений, описанных в настоящем документе, включая соли и сольваты соединений, описанных в настоящем документе, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в настоящем документе, также может быть упомянуто как лекарственное соединение.

В одном аспекте предложены соединения формулы (I):



где R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, $-\text{CH}=\text{CH}$ -арил, $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, $-(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил или $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил; где m , n , o и p , каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил,

или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^a и R^b вместе образуют $=\text{CH}_2$ или $=\text{O}$;

каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x ;

где каждый заместитель R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ алкил, $-\text{O}-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^iR^j$, $-\text{SO}_2C_{1-4}$ алкил, $-\text{SO}_2\text{NR}^kR^l$, $-\text{NR}^qR^r$, $-\text{C}(\text{O})$ -циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-\text{CO}_2C_{1-4}$ алкил, $-\text{CO}_2$ арил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-\text{CH}_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном) или моноциклический гетероциклоалкил (необязательно замещенный метилом, $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ алкилом или $-\text{CO}_2C_{1-4}$ алкилом);

где R^i , R^j , R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH или $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, где R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH, $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ алкил, $-\text{CO}_2C_{1-4}$ алкил или $-\text{SO}_2C_{1-4}$ алкил;

L отсутствует и представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-$ или $-\text{CR}^sR^t$; где R^s и R^t независимо представляют собой H или алкил, или R^s и R^t вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

X представляет собой O, S, NH, $\text{N}(\text{CO}_2C_{1-4}$ алкил), $\text{N}(\text{SO}_2C_{1-4}$ алкил), $\text{N}(\text{SO}_2$ циклоалкил) или CH_2 ;

Y_1 , Y_2 и Y_3 , каждый независимо, представляют собой CH или N; причем если L отличен от $-\text{S}(\text{O})_2-$, то каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH;

G_2 представляет собой N или CR^2 ;

G_3 представляет собой N или CR^3 ;

G_4 представляет собой N, NR^{4b} или CR^{4a} ;

G_5 представляет собой N или CR^5 ; и

G_6 представляет собой N или CR^6 ;

причем R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{алкил}$, $-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{галогеналкил}$, $-\text{O}-\text{галогеналкил}$ или $-\text{NR}^uR^v$;

или R^{4b} вместе с R^6 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо; причем гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , содержит не более одного N и необязательно замещено алкилом, а гетероциклическое кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , необязательно замещено оксо-группой,

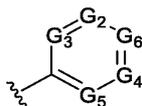
R^u представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^v представляет собой H, C_{1-4} алкил, моноциклический циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^wR^y$;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v , является незамещенным или замещенным группой $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-4}$ алкил) или $-\text{N}(C_{1-4}$ алкил) $_2$,

R^w и R^y , каждый независимо, представляют собой H или C_{1-4} алкил;

где



не является незамещенным фенилом; и

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкил, или R^7 и R^8 вместе образуют $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, $-\text{CH}=\text{CH}$ -арил или $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой

$-(CR^cR^f)_o$ -гетероциклоалкил или $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, где R^a и R^b , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и m равен 0, 1 или 2, и при этом арил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, где R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, или R^a и R^b вместе образуют $=CH_2$ или $=O$, и арил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой арил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -арил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -арил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^gR^h)_m$ -арил, причем указанный арил представляет собой фенил или нафтил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил. В других вариантах воплощения, R^1 представляет собой нафтил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой арил, $-CH_2$ -арил, $-CH_2CH_2$ -арил, $-CH=CH$ -арил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^r$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), где R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2CH_2$ -фенил, $-CH=CH$ -фенил, нафтил, $-CH_2$ -нафтил, $-CH_2CH_2$ -нафтил или $-CH=CH$ -нафтил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2CH_2$ -фенил, $-CH=CH$ -фенил, нафтил, $-CH_2$ -нафтил, $-CH_2CH_2$ -нафтил или $-CH=CH$ -нафтил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCY_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, пиридинила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, где R^c и R^d , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и n равен 0, 1 или 2, причем гетероарил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой бициклический гетероарил. В любых указанных вариантах воплощения, гетероарил содержит один или два азотных члена кольца. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол или бензоксазол, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероарил или $-CH_2CH_2$ -гетероарил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^r$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол или бензоксазол. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол или бензоксазол, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCY_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, пиридинила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил, где R^e и R^f , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, o равен 0, 1 или 2, причем гетероцик-

лоалкил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^eR^f)_6$ -гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил является моноциклическим, и в некоторых вариантах воплощения, указанный гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членное кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^eR^f)_6$ -гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил представляет собой азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, азепин или диазепин. В некоторых вариантах воплощения, указанный гетероциклоалкил присоединен к остальной части структуры через атом углерода (С-связанный гетероциклоалкил). В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероциклоалкил или $-CH_2CH_2$ -гетероциклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^r$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, азепин или диазепин. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, азепин или диазепин, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F , Cl , $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, где R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H , галоген или C_{1-4} алкил, и p равен 0, 1 или 2, и при этом циклоалкил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, причем указанный циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклоалкил, $-CH_2$ -циклоалкил или $-CH_2CH_2$ -циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^r$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , $-C_{1-4}$ алкил- O -Смалкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F , Cl , $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, нафтил, дигидробензофуран, бензофуран, бензил, индоллилметил, фенетил, 1,1-дифтор(фенил)метил, имидазолилметил, бензимидазолилметил, пиридинилметил, циклогексил, циклогексилметил, азетидин, тетрагидрофуран, тетрагидрофуранилметил, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидропиранилметил или пиперидин, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x .

В каждом случае R^1 является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, существует один заместитель R^x , а других существует два заместителя R^x .

В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^1R^1$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^kR^1$, $-NR^qR^r$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CO_2C_{1-4}$ алкил, $-C(O)CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном) или моноциклический гетероциклоалкил (необязательно замещенный метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом). В некото-

рых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^iR^j$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^iR^j$, $-NR^iR^j$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CO_2C_{1-4}$ алкил, $-CO_2$ арил, $-C(O)CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном) или моноциклический гетероциклоалкил (необязательно замещенный метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом). В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой галоген (такой как фтор, хлор, бром), метил, этил, пропил, изопропил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-4}$ алкил, $-C(O)NMe_2$, ацетил, $-C(O)$ этил, $-C(O)$ -изопропил, $-C(O)$ -трет-бутил, $-C(O)$ -циклопропил, $-CO_2$ -трет-бутил, $-C(O)CH_2$ -фенил, $-C(O)$ фенил, $-C(O)NHC_{1-2}$ алкил- OCH_3 , вос-пиперидинил, изопропил, тетрагидропиранил, циано, морфолинил, фтор, хлор, $-CF_3$, метокси, $-NHSO_2CH_3$, 2-гидрокси-2-метил-1-аминопропил, $-NH$ -ацетил или $-OCF_3$. В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или пиридинил, каждый из которых является необязательно замещенным. В каждом случае арильные и гетероциклоалкильные группы необязательно замещены так, как описано выше.

В некоторых вариантах воплощения, R^i и R^j , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH или $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^i и R^j , каждый независимо, представляют собой H , метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, гидроксиметил, гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, метоксиметил или метоксиэтил.

В некоторых вариантах воплощения, R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H , метил, этил, пропил, изопропил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , ацетил или $-CO_2$ -трет-бутил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), X представляет собой O . В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой S . В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой NH , $N(CO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2C_{1-4}$ алкил) или $N(SO_2$ циклоалкил). В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой CH_2 .

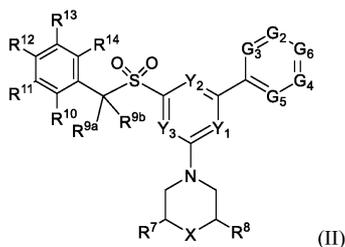
В некоторых вариантах воплощения формулы (I), каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой N . В некоторых вариантах воплощения, Y_1 представляет собой N , и каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, Y_2 представляет собой N , и каждый Y_1 и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, Y_3 представляет собой N , и каждый Y_1 и Y_2 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 и Y_2 представляет собой N , и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 и Y_3 представляет собой N , и Y_2 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_2 и Y_3 представляет собой N , и Y_1 представляет собой CH .

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) или любого ее варианта, L отсутствует $-S(O)_2$ -, $-C(O)$ -, $-CH_2$ -, $-CF_2$ -, $C(CH_3)_2$ -, $-C(=CH_2)$ - или $-CR^sR^t$ -, где R^s и R^t независимо представляют собой H или алкил, или R^s и R^t вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо; и R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^q , R^r , R^u , R^v , R^w , R^x , R^y , m , n , o и p являются такими, как описано для формулы (I) или любого ее варианта или варианта реализации.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), L представляет собой $-S(O)_2$ -. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-C(O)$ -, $-O$ -, $-CH_2$ -, $-CF_2$ -, $C(CH_3)_2$ -, $-C(=CH_2)$ - или $-CR^sR^t$ -. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-C(O)$ -, $-CH_2$ -, $-CF_2$ -, $C(CH_3)_2$ -, $-C(=CH_2)$ - или $-CR^sR^t$ -. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует и представляет собой $-C(O)$ -, $-CH_2$ -, $-CF_2$ -, $C(CH_3)_2$ -, $-C(=CH_2)$ - или $-CR^sR^t$ -, и каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH .

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляет собой N . В некоторых вариантах воплощения, более одного из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляют собой N . В некоторых вариантах воплощения, два из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляют собой N . В некоторых вариантах воплощения, G_2 представляет собой N , G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой N , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, каждый G_2 и G_4 представляет собой N , G_3 представляет собой CR^3 , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, каждый G_4 и G_5 представляет собой N , G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , и G_6 представляет собой CR^6 .

В некоторых вариантах реализации, в которых ни один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 не представляет собой N , G_4 не представляет собой N или NR^{4b} , и по меньшей мере один из R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 не представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, G_4 представляет собой NR^{4b} . В некоторых вариантах воплощения, R^{4b} вместе с R^6 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или ге-



(II)

где X представляет собой O, S, NH, N(CO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂ циклоалкил) или CH₂; Y₁, Y₂ и Y₃, каждый независимо, представляют собой CH или N; G₂ представляет собой N или CR²; G₃ представляет собой N или CR³; G₄ представляет собой N, NR^{4b} или CR^{4a}; G₅ представляет собой N или CR⁵; и G₆ представляет собой N или CR⁶; причем R², R³, R^{4a}, R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой водород, г алоген, -OH, -алкил, -O-алкил, -галогеналкил, -O-галогеналкил или -NR^uR^v;

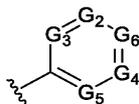
или R^{4b} вместе с R⁶ и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо; причем гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R⁶, содержит не более одного N и необязательно замещено алкилом, а гетероциклическое кольцо, содержащее R^{4b} и R⁶, необязательно замещено оксо-группой,

R^u представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R^v представляет собой H, C₁₋₄алкил, моноциклический циклоалкил, -C(O)C₁₋₄алкил или -C(O)NR^wR^y; причем каждый алкил, присутствующий в R^v, является незамещенным или замещенным группой -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂, и

R^w и R^y, каждый независимо, представляют собой H или C₁₋₄алкил;

где



не является незамещенным фенилом;

R⁷ и R⁸, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₄алкил,

или R⁷ и R⁸ вместе образуют -CH₂CH₂-;

R^{9a} и R^{9b}, каждый независимо, представляют собой водород или галоген;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -OH, -CN, -алкил, -O-алкил, -галогеналкил, гетероциклоалкил, -O-галогеналкил, -SO₂C₁₋₄алкил или -NR^{aa}R^{bb};

R^{aa} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или -C₁₋₄алкил-OH;

R^{bb} представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

или R^{9a} вместе с R¹⁰ и промежуточными атомами образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

или R¹¹ вместе с R¹² и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), каждый Y₁, Y₂ и Y₃ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y₁, Y₂ и Y₃ представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, Y₁ представляет собой N, и каждый Y₂ и Y₃ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, Y₂ представляет собой N, и каждый Y₁ и Y₃ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, Y₃ представляет собой N, и каждый Y₁ и Y₂ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y₁ и Y₂ представляет собой N, и Y₃ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y₁ и Y₃ представляет собой N, и Y₂ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y₂ и Y₃ представляет собой N, и Y₁ представляет собой CH.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), X представляет собой O. В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой S. В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой NH, N(CO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂C₁₋₄алкил) или N(SO₂ циклоалкил). В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой CH₂.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), G₂ представляет собой CR², G₃ представляет собой CR³, G₄ представляет собой CR^{4a}, G₅ представляет собой CR⁵, и G₆ представляет собой CR⁶. В некоторых вариантах воплощения, один из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, более одного из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, два из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, G₂ представляет собой N, G₃ представляет собой CR³, G₄ представляет собой CR^{4a}, G₅ представляет собой CR⁵, и

G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой N, и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, каждый G_2 и G_4 представляет собой N, G_3 представляет собой CR^3 , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, каждый G_4 и G_5 представляет собой N, G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , и G_6 представляет собой CR^6 .

В некоторых вариантах реализации, в которых ни один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 не представляет собой N, G_4 не представляет собой N или NR^{4b} , по меньшей мере один из R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 не представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, G_4 представляет собой NR^{4b} . В некоторых вариантах воплощения, R^{4b} вместе с R^6 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения, гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , содержит не более одного N. В некоторых вариантах воплощения, гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , необязательно замещено алкилом, а гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой.

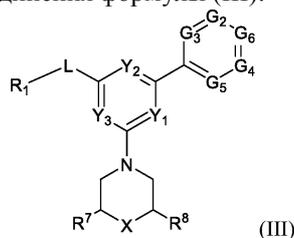
В некоторых вариантах воплощения формулы (II), каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, по меньшей мере один из R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} не представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, по меньшей мере один из R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -алкила, -О-алкила, -галогеналкила, гетероциклоалкила, -О-галогеналкила, $-SO_2C_{1-4}$ алкила или $-NR^{aa}R^{bb}$. В некоторых вариантах воплощения, R^{10} выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -алкила, -О-алкила, -галогеналкила, гетероциклоалкила, -О-галогеналкила, $-SO_2C_{1-4}$ алкила или $-NR^{aa}R^{bb}$. В некоторых вариантах воплощения, R^{12} представляет собой галоген, и каждый R^{10} , R^{11} , R^{13} и R^{14} представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, по меньшей мере один из R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой гетероциклоалкил. В некоторых вариантах воплощения, по меньшей мере один из R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из азиридинила, пирролидинила, пирролидино, пиперидинила, пиперидино, пиперазинила, пиперазино, морфолинила, морфолино, тиоморфолинила, тиоморфолино, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофуранила, тетрагидропиранила и пиранила, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах воплощения, по меньшей мере один из R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиридинила, каждый из которых является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), R^{9a} вместе с R^{10} и промежуточными атомами образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{11} вместе с R^{12} и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), каждый R^7 и R^8 представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах воплощения, оба R^7 и R^8 представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^7 и R^8 вместе образуют $-CH_2CH_2-$.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH, каждый R^{9a} и R^{9b} представляет собой водород, X представляет собой O, и ни один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 не представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH, каждый R^{9a} и R^{9b} представляет собой водород, X представляет собой O, и один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH, каждый R^{9a} и R^{9b} представляет собой водород, X представляет собой O, и два из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH, оба R^{9a} и R^{9b} представляют собой водород, X представляет собой O, и R^{4b} вместе с R^6 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо.

В другом аспекте предложены соединения формулы (III):



где R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, $-CH=CH$ -арил, $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, $-(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил или $(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, причем если L представляет собой SO_2 , то гетероарил и гетероциклоалкил, присутствующие в R^1 , являются моноциклическими;

m равен 0 или 2;

n, o и p, каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил,

или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо,

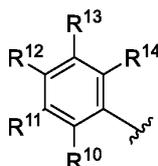
или R^a и R^b вместе образуют $=CH_2$ или $=O$;

каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x ;

где каждый заместитель R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^iR^j$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^kR^l$, $-NR^qR^r$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CO_2C_{1-4}$ алкил, $-CO_2$ арил, $-C(O)CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном) или моноциклический гетероциклоалкил (необязательно замещенный метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом);

где R^i , R^j , R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH или $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил, где R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- OH , $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил;

или R^1 представляет собой



где R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-OH$, $-CN$, $-алкил$, $-O-алкил$, $-галогеналкил$, гетероциклоалкил, $-O-галогеналкил$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил или $-NR^{aa}R^{bb}$;

R^{aa} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или $-C_{1-4}$ алкил- OH ;

R^{bb} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

или R^{10} вместе с R^{11} и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

или R^{11} вместе с R^{12} и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо;

L отсутствует и представляет собой $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-CF_2-$, $C(CH_3)_2$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^sR^t$; где R^s и R^t независимо представляют собой H или алкил, или R^s и R^t вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

X представляет собой O , S , NH , $N(CO_2C_{1-4}алкил)$, $N(SO_2C_{1-4}алкил)$, $N(SO_2$ циклоалкил) или CH_2 ;

Y_1 , Y_2 и Y_3 , каждый независимо, представляют собой CH или N ; причем если L отличен от $-S(O)_2-$, то каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH ;

G_2 представляет собой N или CR^2 ;

G_3 представляет собой N или CR^3 ;

G_4 представляет собой N , NR^{4b} или CR^{4a} ;

G_5 представляет собой N или CR^5 ; и

G_6 представляет собой N или CR^6 ;

причем R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-OH$, $-алкил$, $-O-алкил$, $-галогеналкил$, $-O-галогеналкил$ или $-NR^uR^v$;

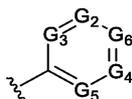
или R^{4b} вместе с R^6 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо; причем гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , содержит не более одного N и необязательно замещено алкилом, а гетероциклическое кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , необязательно замещено оксо-группой,

R^u представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^v представляет собой H , C_{1-4} алкил, моноциклический циклоалкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил или $-C(O)NR^wR^y$; причем каждый алкил, присутствующий в R^v , является незамещенным или замещенным группой $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$,

R^w и R^y независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил;

где



не является незамещенным фенилом; и

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкил, или R^7 и R^8 вместе образуют $-CH_2CH_2-$;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I), R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, $-CH=CH$ -арил или $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой

$-(CR^cR^f)_o$ -гетероциклоалкил или $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, где R^a и R^b , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и m равен 0 или 2, при этом указанный арил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_2$ -арил, где R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, или R^a и R^b вместе образуют $=CH_2$ или $=O$, и арил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой арил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -арил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, нафтил, $-(CR^aR^b)_2$ -фенил или $-(CR^aR^b)_2$ -нафтил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил. В других вариантах воплощения, R^1 представляет собой нафтил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой арил, $-CH_2CH_2$ -арил или $-CH=CH$ -арил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^r$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH, $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, $-CH_2CH_2$ -фенил, $-CH=CH$ -фенил, нафтил, $-CH_2CH_2$ -нафтил или $-CH=CH$ -нафтил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, $-CH_2CH_2$ -фенил, $-CH=CH$ -фенил, нафтил, $-CH_2CH_2$ -нафтил или $-CH=CH$ -нафтил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCY_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиририла, пиридирила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, где R^c и R^d , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и n равен 0, 1 или 2, причем указанный гетероарил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой бициклический гетероарил. В любых указанных вариантах воплощения, гетероарил содержит один или два азотных члена кольца. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол или бензоксазол, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероарил или $-CH_2CH_2$ -гетероарил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^r$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH, $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол или бензоксазол. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол или бензоксазол, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCY_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиририла, пиридирила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил, где R^e и R^f , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, o равен 0, 1 или 2, причем указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный

одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^qR^f)_6$ -гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил является моноциклическим, и в некоторых вариантах воплощения, указанный гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членное кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^qR^f)_6$ -гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил представляет собой азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, азепин или диазепин. В некоторых вариантах воплощения, указанный гетероциклоалкил присоединен к остальной части структуры через атом углерода (C-связанный гетероциклоалкил). В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероциклоалкил или $-CH_2CH_2$ -гетероциклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^f$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^f , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH, $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, азепин или диазепин. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиран, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, азепин или диазепин, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, где R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и p равен 0, 1 или 2, и при этом указанный циклоалкил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . Некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-CH_2CH_2$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, причем указанный циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклоалкил, $-CH_2$ -циклоалкил или $-CH_2CH_2$ -циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, $-C_{1-2}$ -галогеналкила, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкила, циано, $-NR^qR^f$ и моноциклического гетероциклоалкила (необязательно замещенного метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом), причем R^q и R^f , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH, $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^x , независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, циано, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила и $-NHS(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах воплощения, R^1 представляет собой фенил, нафтил, дигидробензофуран, бензофуран, бензил, индоллилметил, фенетил, 1,1-дифтор(фенил)метил, имидазоллилметил, бензимидазоллилметил, пиридинилметил, циклогексил, циклогексилметил, азетидин, тетрагидрофуран, тетрагидрофуранилметил, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидропиранилметил или пиперидин, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x .

В каждом случае R^1 является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, существует один заместитель R^x , а других существует два заместителя R^x .

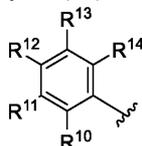
В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^kR^l$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^kR^l$, $-NR^qR^f$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CO_2C_{1-4}$ алкил, $-C(O)CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-CH_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном) или моноциклический гетероциклоалкил (необязательно замещенный метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом). В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ -галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^kR^l$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^kR^l$, $-NR^qR^f$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -арил (необязательно замещенный метилом

или галогеном), $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{CO}_2$ арил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном), $-\text{CH}_2$ -арил (необязательно замещенный метилом или галогеном) или моноциклический гетероциклоалкил (необязательно замещенный метилом, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкилом или $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкилом). В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой галоген (такой как фтор, хлор, бром), метил, этил, пропил, изопропил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$, ацетил, $-\text{C}(\text{O})$ этил, $-\text{C}(\text{O})$ -изопропил, $-\text{C}(\text{O})$ -трет-бутил, $-\text{C}(\text{O})$ -циклопропил, $-\text{CO}_2$ -трет-бутил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{C}(\text{O})$ фенил, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-2}$ алкил- OCH_3 , Вос-пиперидинил, изопропил, тетрагидропиранил, циано, морфолинил, фтор, хлор, $-\text{CF}_3$, метокси, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, 2-гидрокси-2-метил-1-аминопропил, $-\text{NH}$ -ацетил или $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах воплощения, каждый R^x независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или пиридинил, каждый из которых является необязательно замещенным. В каждом случае арильные и гетероциклоалкильные группы необязательно замещены так, как описано выше.

В некоторых вариантах воплощения, R^i и R^j , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH , $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^i и R^j , каждый независимо, представляют собой H , метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, гидроксиметил, гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, метоксиметил или метоксипропил.

В некоторых вариантах воплощения, R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-4} алкил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH , $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H , метил, этил, пропил, изопропил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH , ацетил или $-\text{CO}_2$ -трет-бутил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III), R^1 представляет собой



В некоторых вариантах воплощения, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, алкил, $-\text{O}$ -алкил, галогеналкил, гетероциклоалкил, $-\text{O}$ -галогеналкил, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{NR}^{\text{aa}}\text{R}^{\text{bb}}$. В некоторых вариантах воплощения, R^{10} вместе с R^{11} и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения R^{11} вместе с R^{12} и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{10} вместе с R^{11} образуют 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{10} вместе с R^{11} образует фуранил, пиридинил, оксазол, оксадиазол, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксолан, тетрагидротрифенил, оксатиолан, сульфолан, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксан, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинильное кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{10} вместе с R^{11} образует фуранильное кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{10} вместе с R^{11} образует тетрагидрофуранильное кольцо.

В некоторых вариантах воплощения, R^{11} вместе с R^{12} образуют 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{11} вместе с R^{12} образует фуранил, пиридинил, оксазол, оксадиазол, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксолан, тетрагидротрифенил, оксатиолан, сульфолан, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксан, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинильное кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{11} вместе с R^{12} образует фуранильное кольцо. В некоторых вариантах воплощения, R^{11} вместе с R^{12} образует тетрагидрофуранильное кольцо.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III), X представляет собой O . В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой S . В некоторых вариантах воплощения, X представляет собой NH , $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил), $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил) или $\text{N}(\text{SO}_2$ циклоалкил). В некоторых вариантах воплощения X представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах воплощения формулы (III), каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой N . В некоторых вариантах воплощения, Y_1 представляет собой N , и каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, Y_2 представляет собой N , и каждый Y_1 и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, Y_3 представляет собой N , и каждый Y_1 и Y_2 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 и Y_2 представляет собой N , и Y_3 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_1 и Y_3 представляет собой N , и Y_2 представляет собой CH . В некоторых вариантах воплощения, каждый Y_2 и Y_3 представляет собой N , и Y_1 представляет собой CH .

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) или любого ее варианта, L отсутствует и представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-$ или $-\text{CR}^s\text{R}^t-$; где R^s и R^t независимо представляют собой H или алкил, или R^s и R^t вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо; и R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X , Y_1 , Y_2 , Y_3 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o и R^p являются такими, как описано для формулы (III) или любого ее варианта или варианта реализации.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III), L представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-CF_2-$, $C(CH_3)_2$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^3R^t-$. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CF_2-$, $C(CH_3)_2$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^3R^t-$. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует и представляет собой $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CF_2-$, $C(CH_3)_2$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^3R^t-$; и каждый Y_2 и Y_3 представляет собой СН.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II), G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, два из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, G_2 представляет собой N, G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , G_4 представляет собой CR^{4a} , G_5 представляет собой N, и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, каждый G_2 и G_4 представляет собой N, G_3 представляет собой CR^3 , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 . В некоторых вариантах воплощения, каждый G_4 и G_5 представляет собой N, G_2 представляет собой CR^2 , G_3 представляет собой CR^3 , и G_6 представляет собой CR^6 .

В некоторых вариантах реализации, в которых ни один из G_2 , G_3 , G_5 и G_6 не представляет собой N, G_4 не представляет собой N или NR^{4b} , по меньшей мере один из R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 не представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, G_4 представляет собой NR^{4b} . В некоторых вариантах воплощения, R^{4b} вместе с R^6 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное или гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах воплощения, гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , содержит не более одного N. В некоторых вариантах воплощения, гетероарильное кольцо, содержащее R^{4b} и R^6 , необязательно замещено алкилом, а гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III), каждый R^7 и R^8 представляет собой водород. В некоторых вариантах воплощения, один из R^7 и R^8 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах воплощения, оба R^7 и R^8 представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах воплощения, R^7 и R^8 вместе образуют $-CH_2CH_2-$.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III), L представляет собой $-S(O)_2-$, и R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил, где R^a и R^b , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и m равен 0, 1 или 2, и при этом арил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, и R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, где R^c и R^d , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и n равен 0, 1 или 2, и при этом гетероарил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, и R^1 представляет собой $-(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил, где R^e и R^f , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и o равен 0, 1 или 2, и при этом гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В других вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, и R^1 представляет собой $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, где R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и p равен 0, 1 или 2, и при этом циклоалкил является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x . В других вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, и R^1 представляет собой $-CH=CH$ -арил.

В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил или $-CH=CH$ -арил, и X представляет собой O. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, и X представляет собой O. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^eR^f)_o$ -гетероциклоалкил, и X представляет собой O. В других вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^gR^h)_p$ -циклоалкил, и X представляет собой O.

В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил или $-CH=CH$ -арил, X представляет собой O, и ни один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 не представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил или $-CH=CH$ -арил, X представляет собой O, и один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил или $-CH=CH$ -арил, X представляет собой O, и два из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ -арил или $-CH=CH$ -арил, X представляет собой O, каждый G_2 и G_4 представляет собой N, G_3 представляет собой CR^3 , G_5 представляет собой CR^5 , и G_6 представляет собой CR^6 .

В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, X представляет собой O, и ни один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 не представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L представляет собой $-S(O)_2-$, R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ -гетероарил, X представляет собой O, и один из G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 представляет собой N. В не-

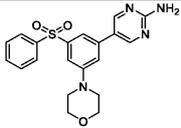
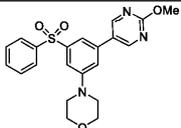
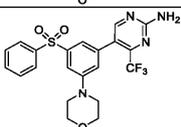
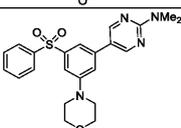
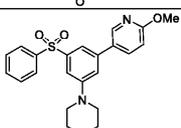
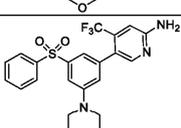
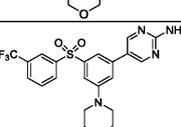
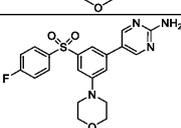
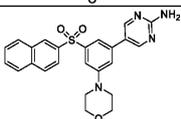
ставляет собой N, G₃ представляет собой CR³, G₅ представляет собой CR⁵, и G₆ представляет собой CR⁶.

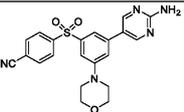
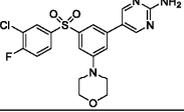
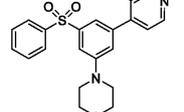
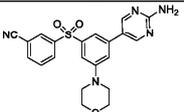
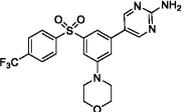
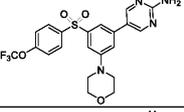
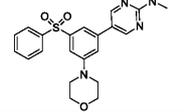
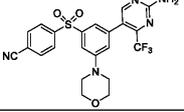
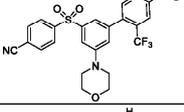
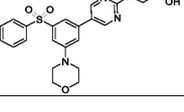
В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^d)_n-гетероарил, X представляет собой O, и ни один из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ не представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^d)_n-гетероарил, X представляет собой O, и один из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^d)_n-гетероарил, X представляет собой O, и два из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^d)_n-гетероарил, X представляет собой O, каждый G₂ и G₄ представляет собой N, G₃ представляет собой CR³, G₅ представляет собой CR⁵, и G₆ представляет собой CR⁶. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^f)_o-гетероциклоалкил, X представляет собой O, и ни один из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ не представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^f)_o-гетероциклоалкил, X представляет собой O, и один из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^f)_o-гетероциклоалкил, X представляет собой O, и два из G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ представляют собой N. В некоторых вариантах воплощения, L отсутствует, R¹ представляет собой -(CR^cR^f)_o-гетероциклоалкил, X представляет собой O, каждый G₂ и G₄ представляет собой N, G₃ представляет собой CR³, G₅ представляет собой CR⁵, и G₆ представляет собой CR⁶.

В любом варианте или примере воплощения изобретения, R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, L, X, Y₁, Y₂, Y₃, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^l, R^m, Rⁿ, R^o, R^p, представленные в настоящем документе, можно комбинировать с каждым другим вариантом или примером воплощения R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, L, X, Y₁, Y₂, Y₃, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^l, R^m, Rⁿ, R^o, R^p, как если бы каждая комбинация была описана специально и в отдельности.

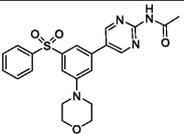
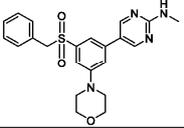
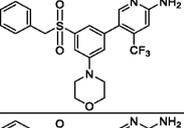
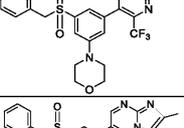
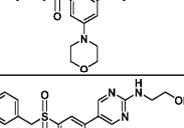
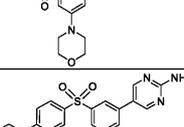
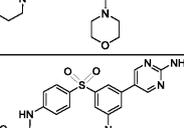
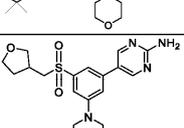
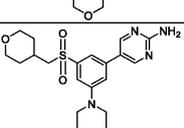
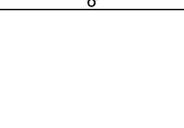
Следует понимать, что если не указано иное, любые варианты реализации, описанные в настоящем документе, такие как варианты реализации, описанные в отношении формулы (I), формулы (II) и формулы (III), также относятся к любым другим формулам, описанным в настоящем документе, включая формулы (I), формулу (II) и формулу (III).

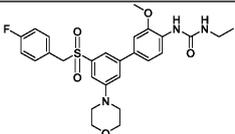
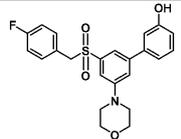
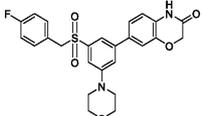
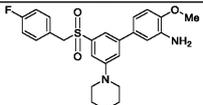
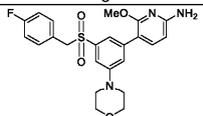
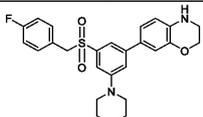
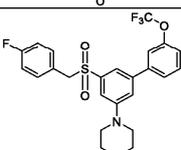
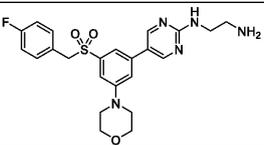
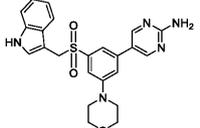
В некоторых вариантах воплощения, в настоящем документе предложены соединения и их соли, представленные в табл. 1.

№ соединения	Структура	Химическое название
1		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
2		4-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин
3		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
4		N,N-диметил-5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
5		4-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин
6		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
7		5-(3-морфолино-5-((3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
8		5-(3-((4-фторфенил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
9		5-(3-морфолино-5-(нафталин-2-илсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин

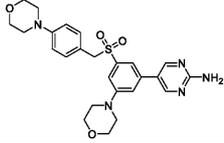
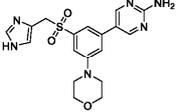
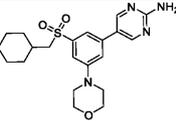
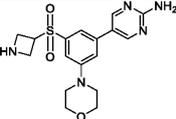
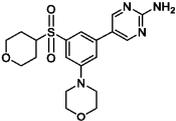
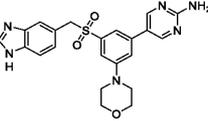
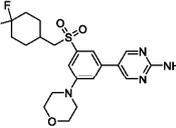
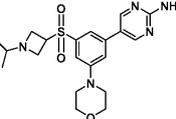
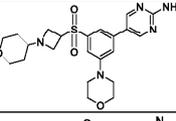
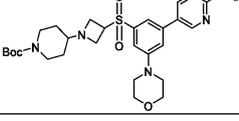
10		4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
11		5-(3-((3-хлор-4-фторфенил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
12		4-(3-(3-метилпиридин-4-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин
13		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
14		5-(3-морфолино-5-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
15		5-(3-морфолино-5-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
16		N-метил-5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
17		4-((3-(2-амино-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
18		4-((3-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
19		2-((5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол

20		N-циклопропил-5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
21		5-(3-морфолино-5-тозилфенил)пиримидин-2-амин
22		N-(4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)фенил)ацетамид
23		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
24		трет-бутил-4-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
25		5-(3-(фенилсульфонил)-5-(пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2-амин
26		5-(3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
27		3-(((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)метил)бензонитрил
28		5-(3-((4-метоксибензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
29		5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

30		N-(5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-ил)ацетамид
31		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-N-метилпиримидин-2-амин
32		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
33		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
34		4-(3-(бензилсульфонил)-5-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)фенил)морфолин
35		2-((5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол
36		5-(3-морфолино-5-((4-морфолинофенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
37		1-((4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)фенил)амино)-2-метилпропан-2-ол
38		5-(3-морфолино-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
39		5-(3-морфолино-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин

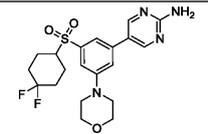
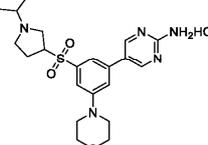
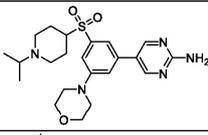
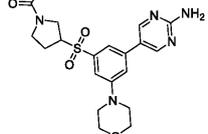
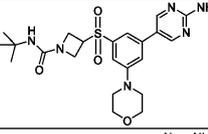
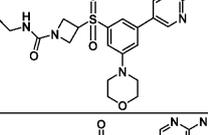
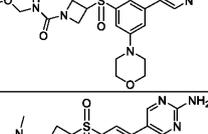
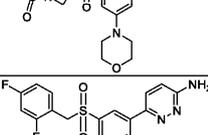
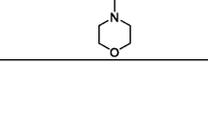
40		1-этил-3-(3'-((4-фторбензил)сульфонил)-3-метокси-5'-морфолино-[1,1'-бифенил]-4-ил)мочевина
41		3'-((4-фторбензил)сульфонил)-5'-морфолино-[1,1'-бифенил]-3-ол
42		7-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-2Н-бензо[в][1,4]оксазин-3(4Н)-он
43		3'-((4-фторбензил)сульфонил)-4-метокси-5'-морфолино-[1,1'-бифенил]-3-амин
44		5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-6-метоксипиридин-2-амин
45		7-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[в][1,4]оксазин
46		4-(5-((4-фторбензил)сульфонил)-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)морфолин
47		N1-(5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диамин
48		5-(3-(((1Н-индол-3-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

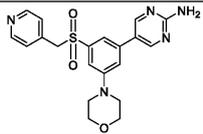
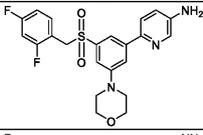
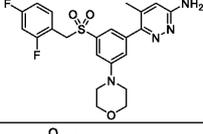
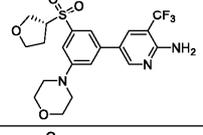
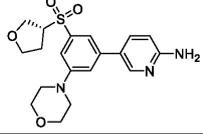
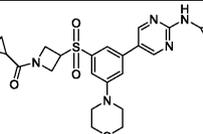
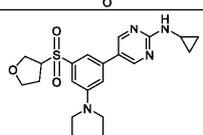
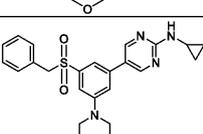
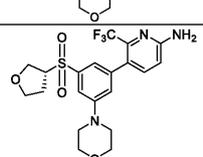
49		5-(3-(циклогексилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
50		5-(3-((2-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
51		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
52		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
53		(S)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
54		трет-бутил-3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилат
55		4-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-(5-метоксипиримидин-3-ил)фенил)морфолин
56		5-(3-(((1H-индол-5-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
57		N-(4-(((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)метил)фенил)метансульфонамид

58		5-(3-морфолино-5-((4-морфолинобензил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
59		5-(3-(((1H-имидазол-4-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
60		5-(3-((циклогексилметил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
61		5-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
62		5-(3-морфолино-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
63		5-(3-(((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
64		5-(3-(((4,4-дифторциклогексил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
65		5-(3-((1-изопропилазетидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
66		5-(3-морфолино-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
67		трет-бутил-4-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

68		1-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)этан-1-он
69		трет-бутил-3-((3-(5-аминопиразин-2-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилат
70		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
71		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
72		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
73		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиразин-2-амин
74		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиразин-2-амин
75		1-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)пропан-1-он
76		1-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
77		(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанол

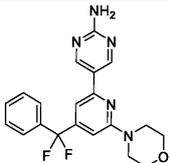
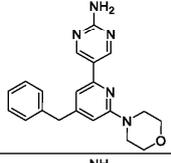
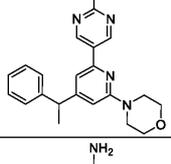
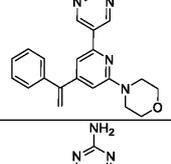
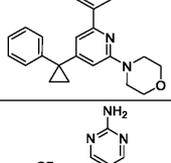
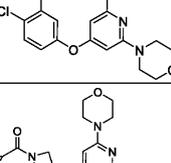
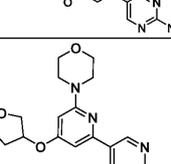
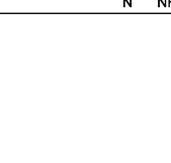
78		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он
79		(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон
80		5-(3-((1-(4-фторбензил)азетидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
81		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксамид
82		5-(3-((4-фторфенетил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
83		1-(4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
84		1-(((4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)метил)фенил)амино)-2-метилпропан-2-ол
85		5-(3-(((2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
86		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
87		5-(3-((дифтор(фенил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

88		5-(3-((4,4-дифторциклогексил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
89		5-(3-((1-изопропилпирролидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин гидрохлорид
90		5-(3-((1-изопропилпиперидин-4-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
91		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)пирролидин-1-ил)этан-1-он
92		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамид
93		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-этилазетидин-1-карбоксамид
94		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксамид
95		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид
96		6-(3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиридазин-3-амин

97		5-(3-морфолино-5-((пиридин-4-илметил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
98		-3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиридин-3-амин
99		6-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-5-метилпиридазин-3-амин
100		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин
101		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
102		циклопропил(3-((3-(2-циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)метанол
103		N-циклопропил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
104		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-N-циклопропилпиримидин-2-амин
105		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин

106		(R)-4-фтор-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
107		(R)-4-хлор-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
108		(R)-N-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
109		5-(3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
110		5-(3-(бензофуран-7-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
111		5-(3-((2,3-дигидробензофуран-7-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
112		5-(3-(бензофуран-6-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
113		(E)-2-(2-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)винил)фенол
114		5-(3-((1H-индол-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

115		5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
116		5-(3-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
117		5-(4-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
118		5-(2-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин
119		5-(3-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
120		5-(6-морфолино-4-феноксипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
121		(R)-4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
122		2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил(фенил)метанон

123		5-(4-(дифтор(фенил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
124		5-(4-бензил-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
125		5-(6-морфолино-4-(1-фенилэтил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
126		5-(6-морфолино-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
127		5-(6-морфолино-4-(1-фенилциклопропил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
128		5-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
129		3-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил(циклопропил)метанон
130		5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

131		(2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанон
132		5-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
133		5-(4-(дифтор(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
134		5-(4-(2-хлорфенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
135		5-(4-(2-метоксифенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
136		5-(6-морфолино-4-(2-(трифторметокси)фенокси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
137		5-(6-морфолино-4-(о-толилокси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
138		(2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(2-хлорфенил)метанон
139		5-(4-((2-хлорфенил)сульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

140		5-(4-(3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
141		5-(4-(хроман-4-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
142a		(S)-5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
142b		(R)-5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
143		5-(4-(хроман-4-илсульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
144		6-морфолино-4-(фенилсульфонил)-4'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин
145		N-(5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)ацетамид
146		N-циклопропил-5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
147		5-(4-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
148		5-(6-морфолино-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
149		(2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
150		5-(6-(2,6-диметилморфолино)-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
151		5-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

и их фармацевтически приемлемые соли.

Любая формула или соединение, представленные в настоящем документе, например, формула (I),

(II) или (III), или соединения из табл. 1, предназначены для обозначения соединений, имеющих структуры, изображенные данной структурной формулой, а также некоторых вариантов или форм. В частности, соединения любой формулы, представленной в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений приведенной общей формулы, а также их смеси в любом соотношении считаются входящими в объем указанной формулы. Таким образом, любая формула, представленная в настоящем документе, предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей в любом соотношении. Если соединение из табл. 1 изображено в определенной стереохимической конфигурации, то в настоящем документе предложена также любая альтернативная стереохимическая конфигурация данного соединения, а также смеси стереоизомеров данного соединения в любом соотношении. Например, если соединение из табл. 1 имеет стереоцентр, который находится в стереохимической конфигурации "S", то в настоящем документе предложен также энантиомер данного соединения, в котором указанный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации "R". Таким же образом, если соединение из табл. 1 имеет стереоцентр, который находится в конфигурации "R", то в настоящем документе предложен также энантиомер данного соединения в стереохимической конфигурации "S". Также предложены смеси соединения в стереохимической конфигурации "S" и "R". Кроме того, если соединение из табл. 1 имеет два или более стереоцентров, то представлены также любые энантиомеры или диастереомеры данного соединения. Например, если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "R" и "R", соответственно, то представлены также стереоизомеры данного соединения, имеющие первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями "S" и "S", соответственно, со стереохимическими конфигурациями "S" и "R", соответственно, и со стереохимическими конфигурациями "R" и "S", соответственно. Если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "S" и "S", соответственно, то представлены также стереоизомеры данного соединения, имеющие первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями "R" и "R", соответственно, со стереохимическими конфигурациями "S" и "R", соответственно, и со стереохимическими конфигурациями "R" и "S", соответственно. Если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "R" и "S", соответственно, то представлены также стереоизомеры данного соединения, имеющие первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями "S" и "R", соответственно, со стереохимическими конфигурациями "R" и "R", соответственно, и со стереохимическими конфигурациями "S" и "S", соответственно. Аналогично, если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "R" и "S", соответственно, то представлены также стереоизомеры данного соединения, имеющие первый и второй стереоцентры со стереохимическими конфигурациями "S" и "R", соответственно, со стереохимическими конфигурациями "R" и "R", соответственно, и со стереохимическими конфигурациями "S" и "S", соответственно. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в форме геометрических изомеров (т.е. цис и транс-изомеров), таутомеров или атропизомеров. Кроме того, любое соединение из табл. 1 предназначено для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей в любом соотношении. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т.е. цис и транс-изомеров), таутомеров или атропизомеров. Кроме того, любая формула, представленная в настоящем документе, такая как формула (I), (II) или (III), предназначена для обозначения гидратов, сольватов и аморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы не перечислены в явном виде. В некоторых вариантах воплощения растворитель представляет собой воду, и сольваты представляют собой гидраты.

Соединения формулы (I), (II) или (III) могут быть получены и/или составлены в композицию в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли соединения в форме свободного основания, которые обладают требуемой фармакологической активностью указанного свободного основания. В некоторых вариантах воплощения, фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, бензилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, эдзилаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. В некоторых вариантах воплощения, фармацев-

тически приемлемые соли образуются при замене кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или при его координации с органическим основанием. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, трометамин, триметамин, дициклогексиламин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-этилглюкамин, N-метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы, аминокислоты, такие как лизин, аргинин, гистидин и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. В некоторых вариантах воплощения, органические нетоксичные основания представляют собой L-аминокислоты, такие как L-лизин и L-аргинин, трометамин, N-этилглюкамин и N-метилглюкамин. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Перечень других подходящих фармацевтически приемлемых солей представлен в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 17e издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985.

Для соединения, описанного в настоящем документе, которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаровая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, этансульфоновая кислота или этандисульфоновая кислота, или любой совместимой смесью кислот, такой как смеси, описанные в представленных в настоящем документе примерах, и любой другой кислотой и их смесью, которые считаются эквивалентами или приемлемыми заменителями в свете общего уровня знаний в данной технологии.

Предложенные варианты воплощения, также относятся к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений, описанных в настоящем документе, а также к способам лечения с применением указанных фармацевтически приемлемых пролекарств.

Термин "пролекарство" означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту образует указанное соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, при воздействии на пролекарство физиологического pH оно превращается в соединение формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ред. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Предложенные варианты воплощения, также относятся к фармацевтически активным метаболитам соединений, описанных в настоящем документе, и к применению таких метаболитов в способах, предложенных в настоящем документе. "Фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены при помощи стандартных технологий, известных или доступных в данной области техники. Например, см. Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., ред., Harwood Academic Publishers, 1991).

Фармацевтические композиции.

Для применения для лечения, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" пред-

ставляет собой вещество, которое является нетоксичным и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Такие вспомогательные вещества облегчают введение соединений, описанных в настоящем документе, и совместимы с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, окрашивающие агенты, наполнители, эмульгаторы или агенты для модификации вкуса. В некоторых вариантах воплощения, фармацевтические композиции согласно представленным вариантам воплощения являются стерильными композициями. Фармацевтические композиции могут быть получены с применением технологий компаундирования, известных или доступных специалистам в данной области техники.

Стерильные композиции также предусмотрены предложенными вариантами реализации, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным нормативным документам, устанавливающим требования к таким композициям.

Фармацевтические композиции и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в лекарственных формах растворов, эмульсий, дисперсий или комплексов включения, таких как комплексы включения циклодекстринов, в подходящих фармацевтических растворителях или носителях, или в форме пилюль, таблеток, пастилок, суппозиториях, саше, драже, гранул, порошков, порошков для разведения или капсул, вместе с твердыми носителями в соответствии со стандартными способами, известными в области получения различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции, согласно предложенным вариантам воплощения, можно вводить обычным способом доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или офтальмологический способ введения, или посредством ингаляции. В некоторых вариантах воплощения, композиции составлены для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения, согласно предложенным вариантам воплощения, могут быть представлены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения пероральных композиций соединения, согласно предложенным вариантам воплощения, могут быть составлены для обеспечения дозы, например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,05 до приблизительно 20 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг в сутки. Таблетки для перорального приема могут содержать активный ингредиент(ы), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, окрашивающие агенты и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Иллюстративные жидкие пероральные вспомогательные вещества включают этанол, глицерин, воду и т.п. Иллюстративные разрыхлители представляют собой крахмал, поливинилпирролидон (PVP), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическую целлюлозу и альгиновую кислоту. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости, таблетки могут иметь покрытие из такого материала, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки усвоения из желудочно-кишечного тракта, или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

Капсулы для перорального введения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул активный ингредиент(ы) может быть смешан с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены смешиванием активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или могут быть лиофилизированы и представлены в форме сухого продукта для разбавления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарат алюминия и т.п.); неводные носители, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и при необходимости ароматизаторы или окрашивающие агенты.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены для ректального введения в форме суппозиториях. Для парентерального применения, включая внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, интраназальный или подкожный способы введения, агенты, согласно предложенным вариантам воплощения, могут быть представлены в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности, или в парентеральном приемлемом масле. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут быть представлены в единичной лекарственной форме, такой как ампулы или одноразовые устрой-

ства для инъекций, или в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых можно извлекать соответствующую дозу, или в твердой форме, или в форме предконцентрата, который можно использовать для получения лекарственной формы для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузий составляют от приблизительно 1 до 1000 мкг/кг/мин. агента, смешанного с фармацевтическим носителем, в течение периода времени от нескольких минут до нескольких дней.

Для назального, ингаляционного или перорального введения, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить с использованием, например, лекарственной формы спрея, также содержащей подходящий носитель.

Для местного применения, соединения, согласно предложенным вариантам воплощения, предпочтительно составлены в форму кремов или мазей, или аналогичного носителя, подходящего для местного применения. Для местного применения, соединения согласно настоящему изобретению могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% лекарственного соединения относительно носителя. В другом способе введения агентов согласно предложенным вариантам воплощения можно использовать лекарственную форму пластыря для обеспечения трансдермальной доставки.

В контексте данного документа, термины "лечить" или "лечение" включают и "превентивное", и "радикальное" лечение. "Превентивное" лечение означает задержку развития заболевания, симптома заболевания или медицинского состояния, подавление симптомов, которые могут возникать, замедление усугубления или прогрессирования заболевания, расстройства или симптома, или снижение риска развития или рецидива заболевания или симптома. "Радикальное" лечение включает снижение тяжести или сдерживание усугубления существующего заболевания, симптома или патологического состояния. Таким образом, лечение включает облегчение или предотвращение усугубления существующих симптомов заболевания, предотвращение возникновения дополнительных симптомов, облегчение или предупреждение первопричинных системных причин симптомов, замедление расстройства или заболевания, например, остановку развития расстройства или заболевания, облегчение расстройства или заболевания, инициацию регрессии расстройства или заболевания, облегчение состояния, вызванного заболеванием или расстройством, или прекращение симптомов заболевания или расстройства.

Термин "субъект" относится к млекопитающему пациенту, нуждающемуся в таком лечении, такому как человек.

Иллюстративные нейродегенеративные заболевания, которые могут быть терапевтической мишенью для модуляторов пути PI3K-AKT-mTOR, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию PD, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона и амитрофический боковой склероз. Помимо нейродегенеративных расстройств, соединения, которые модулируют путь PI3K-AKT-mTOR, также могут находить применение для лечения рака (в частности, предстательной железы, толстой кишки, поджелудочной железы и почек), инфекций, болезни Крона, сердечных заболеваний и старения.

В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению специфически направлены воздействуют на PI3K, AKT и/или mTOR. Так, указанные соединения и фармацевтические композиции, посредством предотвращения, реверсирования, замедления или ингибирования пути PI3K-AKT-mTOR, могут обеспечивать лечение дегенеративных неврологических заболеваний, связанных или вызванных нарушением регуляции аутофагии, например, таких как недостаточный клиренс белковых агрегатов и/или поврежденных органелл, недостаточная активация механизма выживания генной экспрессии и/или недостаточность клеточного энергетического баланса. Предпочтительно, способы согласно настоящему изобретению направлены на нейродегенеративные заболевания, связанные с каскадом PI3K-AKT-mTOR. В предпочтительных вариантах воплощения, предложенные способы лечения направлены на болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви, множественную системную атрофию или болезнь Хантингтона. В других вариантах воплощения, способы, согласно настоящему изобретению, направлены на периферические дегенеративные расстройства, связанные с каскадом PI3K-AKT-mTOR. В некоторых вариантах воплощения, предложенные способы лечения направлены на болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна или кардиомиопатию. Соединения, композиции и способы согласно настоящему изобретению также используют для устранения разрушительного действия, ингибирующего аутофагию, такого как недостаточный клиренс белковых агрегатов или поврежденных органелл. Несмотря на то, что настоящее изобретение не ограничено каким-либо конкретным механизмом действия, разрегулиция аутофагии предположительно обусловлена альфасинуклеином и/или бета-амилоидом.

В способах, согласно предложенным вариантам воплощения, "эффективное количество" модулятора PI3K-AKT-mTOR означает количество, достаточное для изменения фосфорилирования компонентов пути PI3K-AKT-mTOR, изменения экспрессии генов выживания, регулируемых указанным путем, улучшения энергетического баланса клетки, увеличения маркеров аутофагии и/или снижения накопления белковых агрегатов. Измерение одного или более из указанных маркеров модулирования пути PI3K-AKT-mTOR может быть осуществлено стандартными аналитическими способами, такими как описаны ниже и которые пригодны для многих условий, включая *in vitro* анализы.

В способах лечения, согласно предложенным вариантам воплощения, "эффективное количество" означает количество или дозу, в целом, достаточную для достижения требуемого терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы активных соединений, согласно предложенным вариантам воплощения, могут быть определены стандартными способами, такими как моделирование, исследования с увеличением дозы или клинические испытания, с учетом обычных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного соединения, фармакокинетики агента, тяжести и течения инфекционного заболевания, состояния здоровья субъекта, патологического состояния и массы субъекта, а также решения лечащего врача. Иллюстративная доза составляет от приблизительно 1 мкг до 2 мг активного агента на килограмм массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от приблизительно 1 до 35 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 до 10 мг/кг/сутки. Общая доза может быть введена в виде однократной или дробных доз (например, BID, TID, QID).

После возникновения облегчения заболевания пациента доза может быть скорректирована для обеспечения превентивного или поддерживающего лечения. Например, в зависимости от симптомов можно уменьшить дозу или частоту введения, или оба параметра до уровня, при котором сохраняется требуемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы ослаблены до соответствующего уровня, то лечение можно прекратить. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов. Пациенты также могут нуждаться в хроническом лечении на долгосрочной основе.

Комбинации лекарств.

Соединения согласно настоящему изобретению, описанные в данном документе, можно использовать в фармацевтических композициях или способах в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами для лечения нейродегенеративных расстройств. Например, дополнительные активные ингредиенты представляют собой те, которые являются известными или разработанными соединениями, эффективными для лечения нейродегенеративных расстройств, включая соединения, активные против другой мишени, связанной с указанным заболеванием, такие как, но не ограничиваясь этим, а) соединения, которые действуют против неправильного скручивания белка (такие как лекарства, снижающие выработку таких белков, что усиливает их клиренс, или которые изменяют их агрегацию и/или распространение); б) соединения, которые лечат симптомы таких расстройств (например, допамин-замещающая терапия, ингибиторы холинэстеразы и прекогнитивные глутаматергические препараты); и в) лекарственные средства, которые действуют как нейропротекторы по комплементарному механизму (например, те, которые направлены на аутофагию, те, которые являются антиоксидантами, и те, которые действуют по другим механизмам, такие как антагонисты аденозина A2A).

Например, дополнительные активные ингредиенты представляют собой те, для которых известна или установлена эффективность при лечении нейродегенеративных расстройств, включая те, которые активны против другой мишени, связанной с данным заболеванием, например, но не ограничиваясь этим, а) соединения, которые направлены на воздействие на различные механизмы нарушения фолдинга белка (такие как агрегация и/или воспроизведение); б) соединения, которые лечат симптомы таких расстройств (например, допамин-замещающая терапия); и в) лекарства, которые действуют как нейропротекторы по комплементарному механизму (например, те, которые направлены на аутофагию, антиоксиданты и антагонисты аденозина A2A).

Например, композиции и лекарственные формы согласно предложенным вариантам реализации, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например, другие активные агенты, подходящие для лечения или облегчения дегенеративного неврологического заболевания, связанного с или вызванного агрегацией белков, например, с агрегацией синуклеина, бета-амилоида и/или тау-белка, например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера (AD), болезни телец Леви (LBD) и множественной системной атрофии (MSA), или родственных симптомов или патологических состояний. В этом отношении композиции и лекарственные формы типичных и конкретных соединений, описанных в настоящем документе, пригодны в способах лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, деменции PD, множественной системной атрофии, болезни Хантингтона, амиотрофического бокового склероза, рака, инфекции, болезни Крона, сердечного заболевания, болезни Паджета, болезни Шарко-Мари-Тута, дегенерации желтого пятна, кардиомиопатии и старения. Фармацевтические композиции, согласно предложенным вариантам воплощения, могут дополнительно содержать один или более таких активных агентов, и способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или более таких активных агентов. В некоторых вариантах воплощения, дополнительные активные агенты могут представлять собой антибиотики (например, антибактериальные или бактериостатические пептиды или белки), например, те, которые эффективны против грамположительных или отрицательных бактерий, жидкие препараты, цитокины, иммунорегулирующие агенты, противовоспалительные агенты, комплемент-активирующие агенты, такие как пептиды или белки, содержащие коллаген-подобные домены или фибриноген-подобные домены (например, фиолин), углевод-связывающие домены и т.п., а также их комбинации. Дополнительные активные агенты включают те, которые пригодны в

таких композициях и способах, и исключают препараты дофаминовой терапии, ингибиторы катехин-О-метилтрансферазы, ингибиторы моноаминоксидазы, корректоры нарушений когнитивных функций (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты рецептора аденозина 2А, ингибиторы бета-секретазы или ингибиторы гамма-секретазы. В конкретных вариантах воплощения, по меньшей мере одно соединение, согласно предложенным вариантам воплощения, можно комбинировать в фармацевтической композиции или способе лечения с одним или более препаратами, выбранными из группы, состоящей из: такрина (Cognex), донепезила (Aricept), ривастигмина (Exelon), галантамина (Reminyl), физостигмина, неостигмина, икопезила (CP-118954, 5,7-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло-[4,5-f]-1,2-бензизоксазол-6-она малеат), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1-(3-фторбензил)пиперидина гидрохлорид), занапезила (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропана фумарат), метрифоната (Т-588; (-)-R-альфа-[[2-(диметиламино)этоксид]метил]бензо[б]тиофен-5-метанола гидрохлорид), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-п-фторбензамида гидрат), ТСН-346 (N-метил-N-2-пиропинилдобенз[б,ф]оксепин-10-метанамин), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонотетил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовая кислота), мемантина (Namenda/Exiba) и 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амина (Neramexane), таренфлурбила (Flurizan), трамипросата (Alzhemed), клиохинола, РВТ-2 (производное 8-гидроксихинилона), 1-(2-(2-нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, гуперзина А, посатирелина, лейпролида или его производных, испрониклина, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновой кислоты (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амина (испрониклин), внутренних солей N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октил-1-деканаминия (zt-1), салицилатов, аспирина, амоксицилина, бенорилата, салицилата холинмагния, дифлунисала, фаисламина, метилсалицилата, салицилата магния, салицилсалицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацетата, бромфенака, этодолака, индометакрина, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, супрофена, мефенаминовой кислоты, меклофенаминовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, сулфинпразона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теносикама, целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, рофекоксиба, валдекоксиба, нимесулида, арилалкановых кислот, 2-арилпропионовых кислот (профенов), N-арилантрацилиновых кислот (фенаминовых кислот), производных пиразолидина, оксикамов, ингибиторов СОХ-2, сульфонанилидов, незаменимых жирных кислот и минозака (2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина дигидрохлорид гидрат). Такая комбинация может служить для повышения эффективности, облегчения других симптомов заболевания, ослабление одного или более побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по данному изобретению. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в отдельной фармацевтической композиции, отдельно от соединения согласно предложенным вариантам реализации, или они могут быть включены в одну фармацевтическую композицию с соединением согласно предложенным вариантам реализации. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно, до или после введения соединения формулы (I).

Способы применения

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния у индивидуума. В некоторых вариантах воплощения, предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR, включающие введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (II) или (III) или соединения из таблицы 1, или фармацевтически приемлемой соли любого из них. В некоторых вариантах воплощения, предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах воплощения, предложены композиции, содержащие одно или более из соединений формулы (I), (II) или (III) или соединение из табл. 1, или фармацевтически приемлемую соль любого из них, для применения для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR. В некоторых вариантах воплощения, предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, описанное в настоящем документе, для применения для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-mTOR. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство. В других вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой периферическое дегенеративное расстройство. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию PD, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию или старение.

В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или

соединения из табл. 1, или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-MTOR. В некоторых вариантах воплощения, предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с аутофагией или каскадом PI3K-AKT-MTOR.

В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство. В других вариантах воплощения, заболевание или медицинское состояние представляет собой периферическое дегенеративное расстройство. В некоторых вариантах воплощения, заболевание или патологическое состояние выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, деменции PD, множественной системной атрофии, болезни Хантингтона, амиотрофического бокового склероза, рака, инфекции, болезни Крона, сердечного заболевания, болезни Паджета, болезни Шарко-Мари-Тута, дегенерации желтого пятна, кардиомиопатии и старения.

Также предложены способы вмешательства в каскад PI3K-AKT-MTOR в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования каскада PI3K-AKT-MTOR в клетке, которые включают приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного из соединений формулы (I), (II) или (III) или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах воплощения, предложены способы вмешательства в каскад PI3K-AKT-MTOR в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования каскада PI3K-AKT-MTOR в клетке, которые включают приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе.

В настоящем документе также предложены композиции, содержащие одно или более из соединений формулы (I), (II) или (III) или соединение из табл. 1, или фармацевтически приемлемую соль любого из них, для применения для вмешательства в каскад PI3K-AKT-MTOR в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования каскада PI3K-AKT-MTOR в клетке. В некоторых вариантах воплощения, предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, описанное в настоящем документе, для применения для вмешательства в каскад PI3K-AKT-MTOR в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования каскада PI3K-AKT-MTOR в клетке.

В настоящем документе дополнительно предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), (II) или (III) или соединение из табл. 1, или фармацевтически приемлемой соли любого из них для производства лекарственного средства для вмешательства в каскад PI3K-AKT-MTOR или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования каскада PI3K-AKT-MTOR.

Наборы.

Также предложены изделия промышленного производства и наборы, содержащие любые соединения и фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе. Изделие промышленного производства может представлять собой контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и экспериментальные пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. В контейнере может находиться фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе. На этикетке контейнера может быть указано, что фармацевтическая композиция предназначена для предупреждения, лечения или подавления патологического состояния, описанного в настоящем документе, а также могут быть указаны инструкции по применению *in vivo* или *in vitro*.

В одном аспекте в настоящем документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанную в настоящем документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с каскадом PI3K-AKT-MTOR, у индивидуума, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которое может быть использовано для введения соединения или композиции, такое как флаконы, шприцы или пакеты для IV инфузий. Набор также может предусматривать стерильную упаковку.

Химический синтез.

Предложенные варианты воплощения, также относятся к способам и промежуточным соединениям, пригодным для получения рассматриваемых соединений или их солей, или сольватов, или стереоизомеров.

Существует множество общих ссылок, где представлены общеизвестные схемы химического синтеза и условия, применимые для синтеза описанных соединений (например, Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, пятое издание, Wiley-Interscience, 2001).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области техники, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-

хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальную и обращенную фазы, а также ионообменные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают хроматографией на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2e изд., ред. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; и *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ред.), Springer-Verlag, Нью-Йорк, 1969.

Во время выполнения любых способов получения рассматриваемых соединений может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы в любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто с помощью обычных защитных групп, описанных в стандартных научных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4^e изд., Wiley, Нью-Йорк, 2006. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии способами, известными из уровня техники.

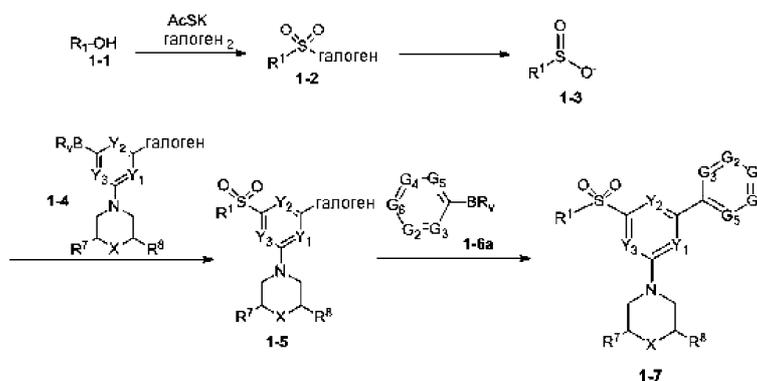
Иллюстративные химические соединения, подходящие для способов, согласно вариантам воплощения настоящего изобретения, описаны далее со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза, предназначенные для описания общих способов их получения, а также на конкретные примеры, представленные далее. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны так, чтобы на схеме реакций получить необходимые в конечном итоге заместители, с использованием или без использования защиты, сообразно обстоятельствам, для получения требуемого продукта. Альтернативно, вместо необходимого в конечном итоге заместителя, может быть необходимо или желательно использовать подходящую группу, которая может быть использована в схеме реакций и при необходимости замещена требуемым заместителем.

Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что превращения, показанные на следующих схемах, могут быть выполнены в любом порядке, соответствующем функциональности конкретных подвешенных групп. Каждую реакцию, представленную на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от приблизительно 0°C до температуры кипения используемого органического растворителя. Если не указано иное, все переменные являются такими, как описано выше со ссылкой на Формулу (I). Соединения с изотопной меткой, описанные в настоящем документе, получают способами, описанными ниже, с использованием соответствующих исходных материалов с меткой. Такие материалы обычно доступны у коммерческих поставщиков химических реагентов с радиоактивной меткой.

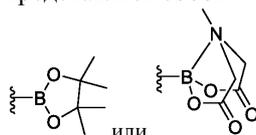
Иллюстративные способы синтеза соединений формулы (I) описаны на схемах 1-3 и A-Q, а также в конкретных примерах, представленных ниже.

В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1.

Схема 1.

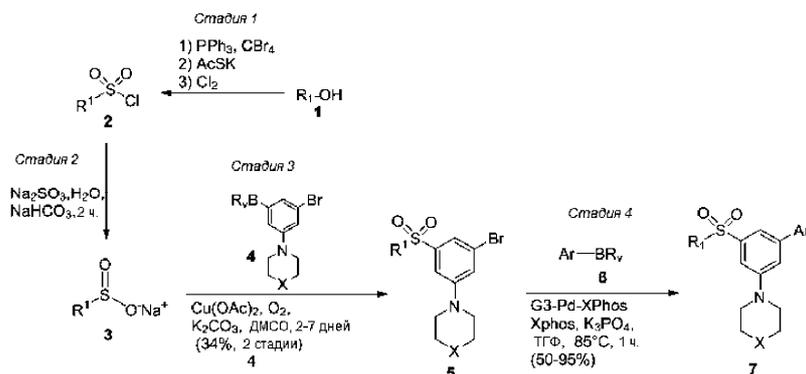


где R¹, R⁷, R⁸, Y₁, Y₂, Y₃, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆ и X являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -OH, -O-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой

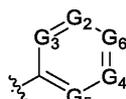


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой A.

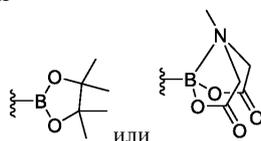
Схема А.



где Ar представляет собой

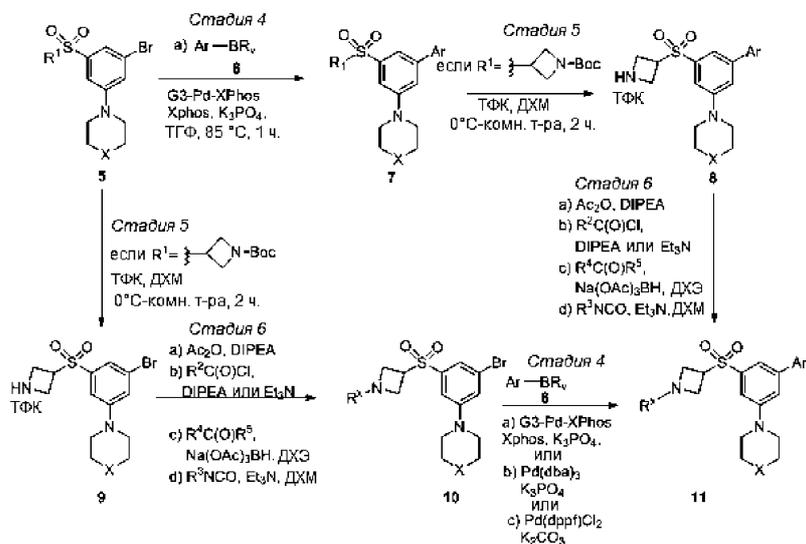


и $R^1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6$ и X являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой $-OH$, $-O$ -алкил или галоген, или $-BR_v$ представляет собой

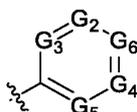


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой В.

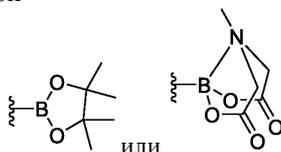
Схема В.



где Ar представляет собой

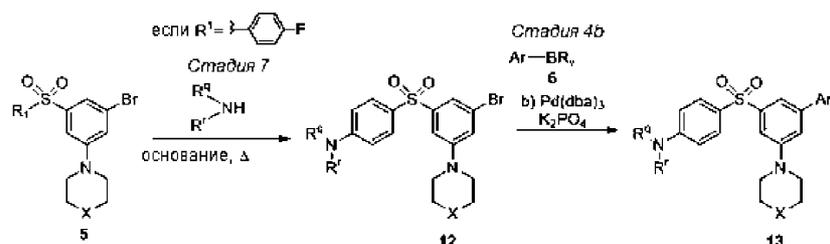
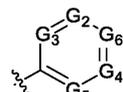


и $R^1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6, X$, и R^x являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой $-OH$, $-O$ -алкил или галоген, или $-BR_v$ представляет собой

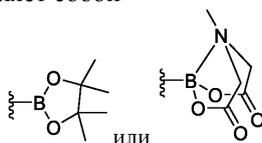


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой С.

Схема С.

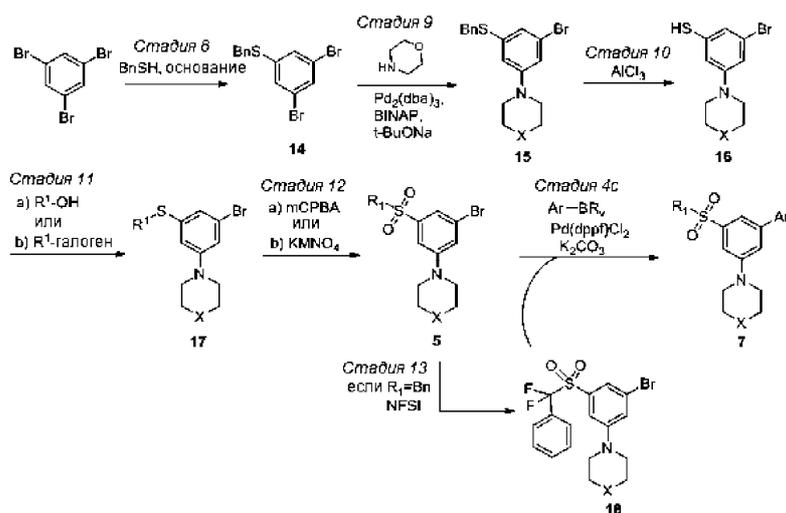
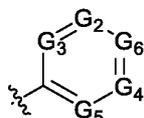
где Ar представляет собой

и R^1 , R^q , R^r , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и X являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алкил или галоген, или $-\text{BR}_v$ представляет собой

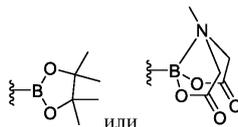


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой D.

Схема D.

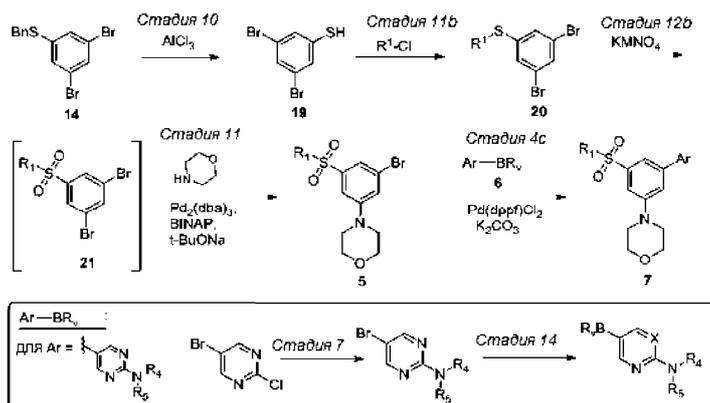
где Ar представляет собой

и R^1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и X являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алкил или галоген, или $-\text{BR}_v$ представляет собой

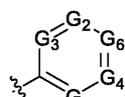


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой E.

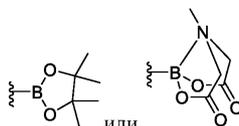
Схема Е.



где Ar представляет собой

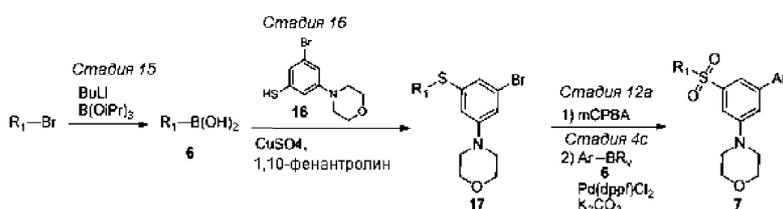


и R^1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, ν равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или $-BR_\nu$ представляет собой

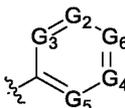


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой F.

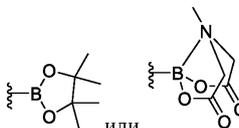
Схема F.



где Ar представляет собой

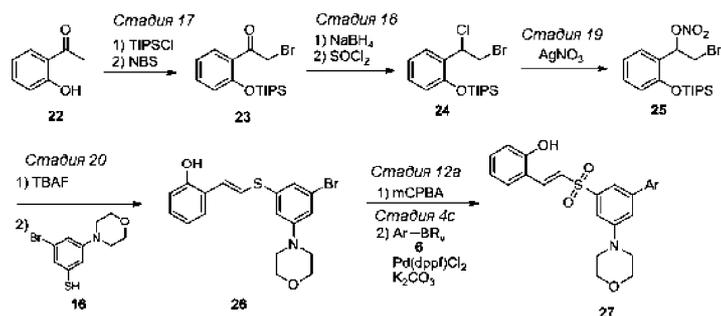


и R^1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II), (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, ν равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или $-BR_\nu$ представляет собой

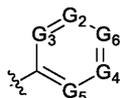


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой G.

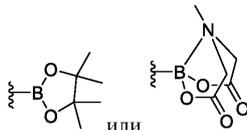
Схема G.



где Ag представляет собой

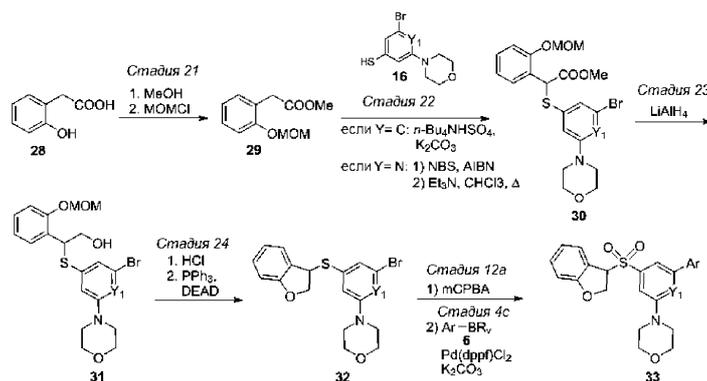


и G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, ν равен 2 или 3, и R представляет собой -OH, -O-алкил или галоген, или -BR_ν представляет собой

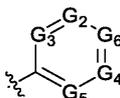


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой Н.

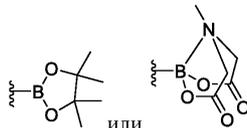
Схема Н.



где Ag представляет собой

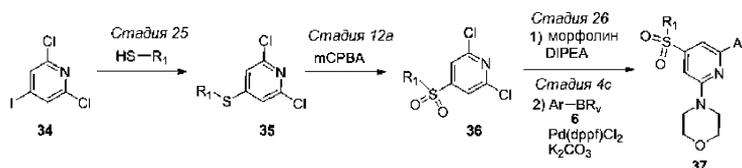


и R¹, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆, и Y₁ являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, ν равен 2 или 3, и R представляет собой -OH, -O-алкил или галоген, или -BR_ν представляет собой

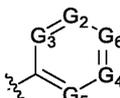


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой I.

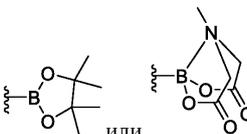
Схема I.



где Ag представляет собой

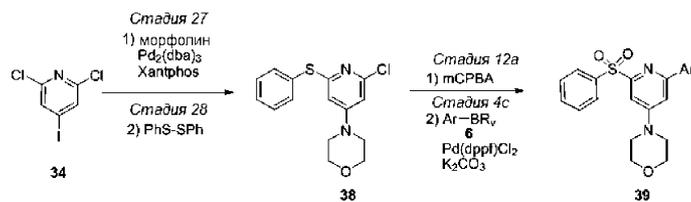


и R¹, G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, ν равен 2 или 3, и R представляет собой -OH, -O-алкил или галоген, или -BR_ν представляет собой

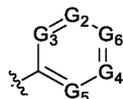


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой J.

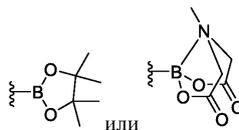
Схема J.



где Ar представляет собой

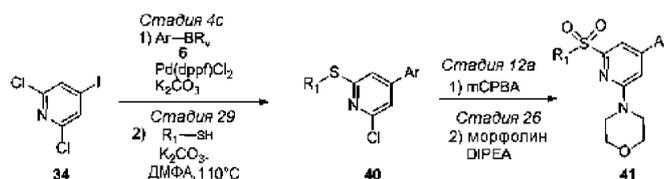


и G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или $-BR_v$ представляет собой

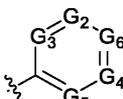


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой К.

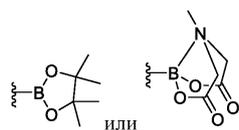
Схема К.



где Ar представляет собой

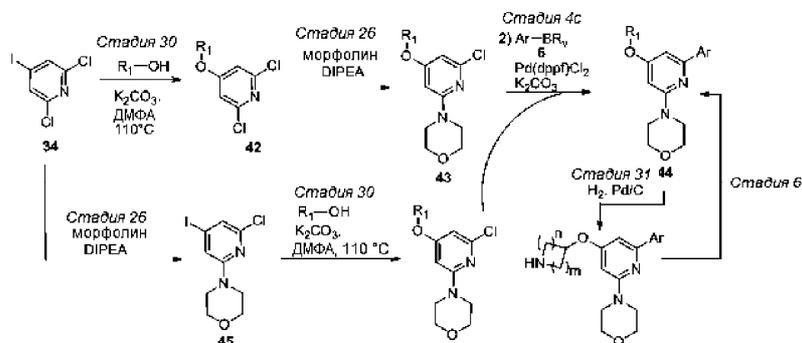


и G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и R^1 являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или $-BR_v$ представляет собой

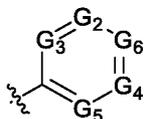


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой L.

Схема L.

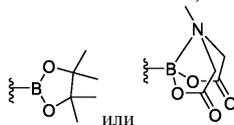


где Ar представляет собой



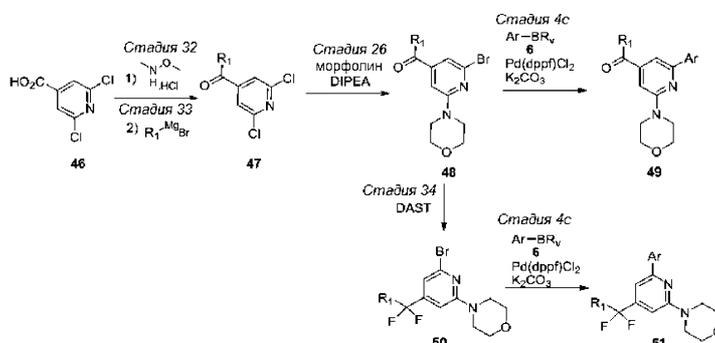
и R^1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, n и m , каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3 или 4, v равен

2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой

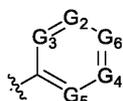


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой М.

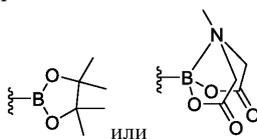
Схема М.



где Ar представляет собой

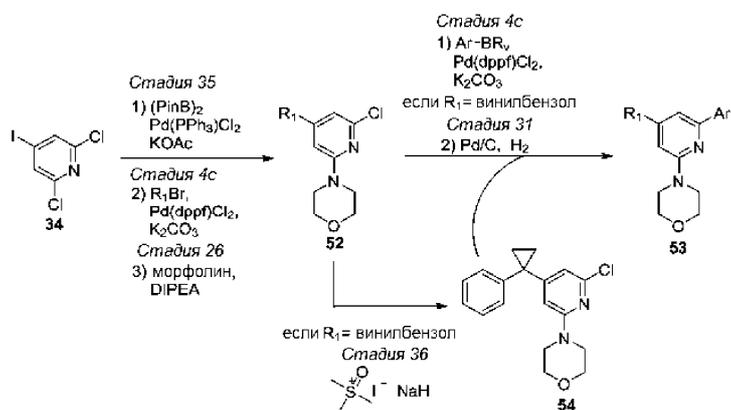


и R¹, G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой

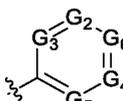


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой N.

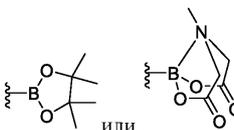
Схема N.



где Ar представляет собой

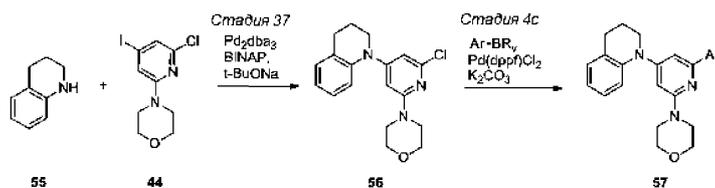


и G₂, G₃, G₄, G₅ и G₆ являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой

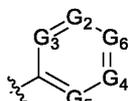


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой О.

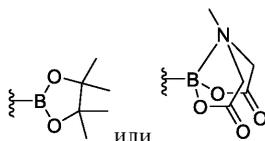
Схема О.



где Ag представляет собой

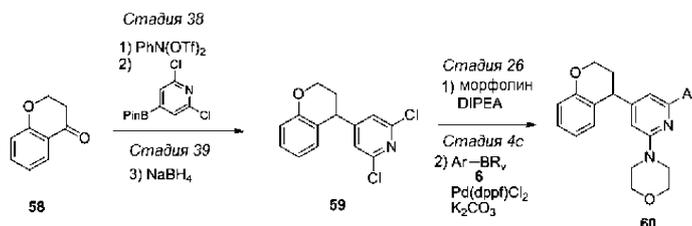


и G_2, G_3, G_4, G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой

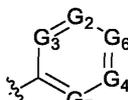


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой Р.

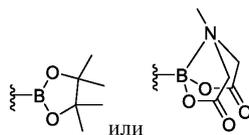
Схема Р.



где Ag представляет собой

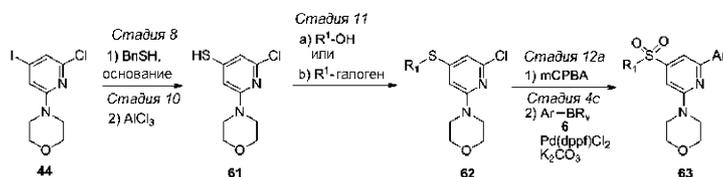


и G_2, G_3, G_4, G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой

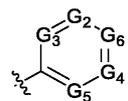


В некоторых вариантах воплощения, соединения, представленные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой Q.

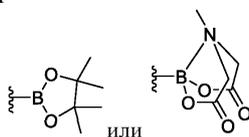
Схема Q.



где Ag представляет собой



и R^1, G_2, G_3, G_4, G_5 и G_6 являются такими, как описано для формулы (I), (II) или (III) или любых их вариантов, описанных в настоящем документе, v равен 2 или 3, и R представляет собой -ОН, -О-алкил или галоген, или -BR_v представляет собой



В некоторых вариантах воплощения, представленные выше способы, описанные на схемах I или А-Q, дополнительно включают стадию образования соли, включая фармацевтически приемлемую соль, соединения согласно настоящему изобретению. Солевые формы могут быть получены стандартными способами получения солей, известными в данной области техники.

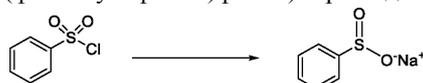
Варианты воплощения относятся к другим способам, описанным в настоящем документе; и к продукту, полученному любым из способов, описанных в настоящем документе. Конкретные неограничивающие примеры представлены ниже в разделе "Примеры".

Примеры

Следующие примеры приведены только для иллюстрации, но не ограничения композиций, областей применения и способов, предложенных в настоящем документе. Предложенные соединения получают общими способами, описанными выше.

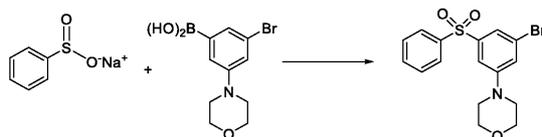
В приведенных примерах использованы следующие химические сокращения: АсСК (тиоацетат калия), ВІНАР (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил), СDІ (1,1'-карбонилдиимидазол), DAST (трифторид диэтиламиносеры), DBU (1,8-диазабиикло[5.4.0]ундец-7-ен), ДХЭ (дихлорэтан), ДХМ (дихлорметан), DEAD (диэтилазодикарбоксилат), DMAP (4-диметиламинопиридин), ДМФА (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), ЕА (этилацетат), EtOH (этанол), iPrOH (пропан-2-ол), mCPBA (мета-хлорпероксибензойная кислота), MeOH (метанол), MOMCl (хлорметилметиловый эфир), NaHMDS (бис(триметилсилил)амид натрия), NBS (N-бромсукцинимид), PTSA (п-толуолсульфоновая кислота), SNAr (нуклеофильное ароматическое замещение), TЭА (триметиламин), ТФК (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран), TIPS (триизопропилсилан) и TIPSCL (триизопропилсилилхлорид).

Пример 1. 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (соединение 1).



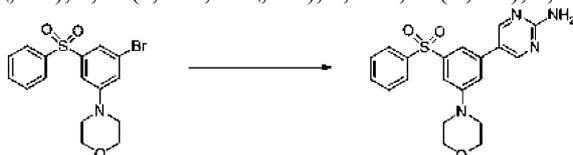
Стадия 1 (см. схему А, стадия 2): Синтез бензолсульфината натрия из бензолсульфонилхлорида. (Адаптировано из международной заявки РСТ 2012031199, 08 марта, 2012; бензолсульфинат натрия также доступен в продаже).

Сульфит натрия (10,7 г, 85 ммоль) добавляли к 23 мл воды. После полного растворения раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 5 г бензолсульфонилхлорида (28,3 ммоль). По частям добавляли бикарбонат натрия (NaHCO₃) для поддержания щелочной среды раствора (~5,0 г). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Воду удаляли на ротационном испарителе, а остаточную воду лиофилизировали в течение ночи. Твердое вещество растворяли в метаноле и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в метаноле и фильтровали, выпаривали и сушили под высоким вакуумом и использовали в таком виде для следующей реакции.



Стадия 2 (см. схему А, стадия 3): Синтез 4-(3-бром-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолина. (Tetrahedron Letters, 2004, 45 (16), 3233.).

В круглодонную колбу, оснащенную трубкой для осушения воздуха (наполненной осушающим агентом Drierite), добавляли 3-бром-5-морфолинофенилбороновую кислоту (3,5 г, 12,3 ммоль, 1 экв.), 1,1 экв. Cu(OAc)₂ (2,5 г, 13,5 ммоль), 2,3 экв. фенилсульфината натрия (28,3 ммоль), 2 экв. K₂CO₃ (7,82 г, 56,6 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (7 г, 200% мас./мас). Добавляли ДМСО (50 мл, 0,25 М) и перемешивали смесь в течение 72 часов при комнатной температуре, и затем фильтровали через слой целита, элюируя дихлорметаном. Фильтрат разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором хлорида аммония, и экстрагировали водные слои ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-5% (0,5 М NH₃/MeOH)/ДХМ) с получением требуемого продукта (1,58 г, 4,13 ммоль, выход 34%). ИЭР-МС⁺: 404,1, 406,1 (M+Na)⁺, C₁₆H₁₆BrNO₃S. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ: 7,93 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 2H), 7,59-7,59 (тд, J=7,5, 2 Гц, 1H), 7,53 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=2,0 Гц, 1H), 3,85-3,83 (м, 4H), 3,20 (дд, J=4,5, 4,5 Гц, 4H).



Соединение 1

Стадия 3 (см. схему А, стадия 4): Синтез 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (Chem. Sci., 2013, 4, 916).

В колбу, оснащенную магнитной мешалкой, загружали Xphos (59 мг, 0,12 ммоль), предкатализатор G-3 Xphos (105 мг, 0,12 ммоль), 4-(3-бром-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин (1,58 г, 4,12 ммоль) и (2-аминопиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,86 г, 6,2 ммоль). Колбу закрывали винтовой септой и затем вакуумировали и наполняли аргоном. Через шприц добавляли дегазированный ТГФ (8,24 мл) и дегазированный 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (16,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 2,5 часа. Реакционную смесь охлаждали, затем к смеси добавляли ДХМ (40 мл) и воду (40 мл) и экстрагировали водную фазу ДХМ (3×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (0-7% (0,5 М $NH_3/MeOH$)/ДХМ) с получением требуемого продукта (соединения 1) (1,15 г, 2,9 ммоль, выход 70%). ИЭР-МС⁺: 397,5 (M+H), 419,3 (M+Na), $C_{16}H_{16}BrNO_3S$. ¹H ЯМР (DMCO, 500 МГц) δ: 8,61 (с, 2H), 8,09-8,1 (м, 2H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,52 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 3,74 (дд, J=6,1, 3,7 Гц, 4H), 3,27-3,23 (м, 4H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 1, и как описано на схеме А:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
2	412,5 (M+H), 434,3 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,99 – 7,95 (м, 2H), 7,61 – 7,57 (м, 1H), 7,55 – 7,50 (м, 2H), 7,49 – 7,46 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 2,4, 1,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,90 – 3,86 (м, 4H), 3,28 (дд, J = 4,3, 2,6 Гц, 4H).
3	465,5 (M+H), 487,4 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,33 (с, 1H), 7,95 – 7,91 (м, 2H), 7,61 – 7,56 (м, 1H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,30 – 7,28 (м, 1H), 6,90 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 5,42 (шс, 2H), 3,88 – 3,82 (м, 4H), 3,26 – 3,19 (м, 4H).
4	425,5 (M+H), 447,3 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,48 (с, 2H), 7,99 – 7,92 (м, 2H), 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 2H), 7,45 – 7,37 (м, 2H), 7,05 (дд, J = 2,4, 1,5 Гц, 1H), 3,89 – 3,85 (м, 4H), 3,27 – 3,21 (м, 10H).
5	411,4 (M+H), 433,3 (M+Na), 449,4 (M+K)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,32 (дд, J = 4,0, 2,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,94 (м, 2H), 7,73 (ддд, J = 8,4, 5,8, 2,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,53 – 7,47 (м, 3H), 7,43 (дд, J = 2,4, 1,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 2,5, 1,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,89 – 3,84 (м, 4H), 3,29 – 3,23 (м, 4H).
6	464,5 (M+H), 486,3 (M+Na), 502,6 (M+K)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,01 (с, 1H), 7,95 – 7,91 (м, 2H), 7,59 – 7,55 (м, 1H), 7,53 – 7,48 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,88 – 3,81 (м, 4H), 3,24 – 3,18 (м, 4H).
7	465,2 (M+H), 487,3 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,48 (с, 2H), 8,33 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 2,4, 1,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,92 – 3,84 (м, 4H), 3,31 – 3,24 (м, 4H).
8	437,4 (M+Na)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ: 8,62 (с, 2H), 8,18 – 8,11 (м, 2H), 7,53 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,47 – 7,41 (м, 2H), 7,38 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,74 (дд, J = 6,0, 3,7 Гц, 4H), 3,27 (дд, J = 6,0, 3,8 Гц, 4H).

9	469,4 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,58 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 2H), 8,01 – 7,97 (м, 1H), 7,95 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 2H), 7,67 – 7,58 (м, 2H), 7,49 (дт, J = 6,1, 1,6 Гц, 2H), 7,04 (дд, J = 2,5, 1,5 Гц, 1H), 6,37 (с, 2H), 3,90 – 3,84 (м, 4H), 3,29 – 3,24 (м, 4H).
10	422,3 (M+H), 444,2 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,48 (с, 2H), 8,10 – 8,03 (м, 2H), 7,85 – 7,77 (м, 2H), 7,42 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,90 – 3,85 (м, 4H), 3,29 – 3,25 (м, 4H).
11	449,1 (M+H), 471,8 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2H), 8,36 (дд, J = 6,9, 2,4 Гц, 1H), 8,12 (ддд, J = 8,8, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дт, J = 14,9, 2,0 Гц, 2H), 6,89 (с, 2H), 3,75 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,28 (м, 4H).
12	395,5 (M+H), 417,5 (M+Na), 433,5 (M+K)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,52 (д, J = 20,9 Гц, 2H), 7,99 – 7,89 (м, 2H), 7,61 – 7,55 (м, 1H), 7,55 – 7,46 (м, 3H), 7,31 – 7,27 (м, 1H), 7,19 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 3,90 – 3,81 (м, 4H), 3,30 – 3,23 (м, 4H).
13	422,1(M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2H), 8,61 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 8,38 (дт, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (дт, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (м, 1H), 7,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 3,79 – 3,68 (м, 4H), 3,29 (т, J = 4,9 Гц, 4H).
14	465,1 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,63 (с, 2H), 8,29 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,28 (т, J = 4,9 Гц, 4H).
15	481,1 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,63 (с, 2H), 8,23 – 8,19 (м, 2H), 7,59 (дт, J = 7,8, 1,1 Гц, 2H), 7,57 – 7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 3,77 – 3,70 (м, 4H), 3,30 – 3,25 (м, 4H).
16	411,1 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2H), 8,08 – 8,02 (м, 2H), 7,71 – 7,65 (м, 1H), 7,61 (дд, J = 8,5, 7,0 Гц, 2H), 7,52 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,40 – 7,35 (м, 2H), 7,32 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 3,74 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 4H), 3,26 (дд, J = 5,9, 3,9 Гц, 4H), 2,84 (д, J = 4,8 Гц, 3H).
17	490,1 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,41 (с, 1H), 8,17 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 8,10 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,44 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 7,21 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 3,73 (дд, J = 6,0, 3,8 Гц, 4H), 3,24 (дд, J = 5,9, 3,9 Гц, 4H).
18	489,1(M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,19 – 8,14 (м, 2H), 8,11 – 8,07 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,42 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,14 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,68 (с, 2H), 3,72 (дд, J = 6,1, 3,6 Гц, 4H), 3,23 (дд, J = 5,8, 3,9 Гц, 4H).
19	441,2 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,64 (с, 2H), 8,07 – 8,03 (м, 2H), 7,71 – 7,65 (м, 1H), 7,61 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,52 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 4,68 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,74 (дд, J = 5,9, 3,7 Гц, 4H), 3,53 (к, J = 6,1 Гц, 2H), 3,39 (к, J = 6,2 Гц, 2H), 3,28 – 3,23 (м, 4H).
20	437,1 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,67 (с, 2H), 8,07 – 8,03 (м, 2H), 7,70 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,53 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 3,74 (дд, J = 6,0, 3,8 Гц, 4H), 3,28 – 3,24 (м, 4H), 2,75 (тк, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 0,69 (тд, J = 6,9, 4,6 Гц, 2H), 0,51 – 0,47 (м, 2H).
21	411,1(M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ: 8,60 (с, 2H), 7,95 – 7,89 (м, 2H), 7,51 – 7,48 (м, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,36 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 3,74 (дд, J = 6,0, 3,8 Гц, 4H), 3,29 – 3,22 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).

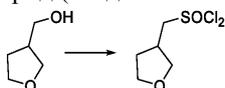
22	454,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 10,35 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 7,99 – 7,93 (м, 2H), 7,82 – 7,71 (м, 2H), 7,47 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 3,74 (дд, J = 6,0, 3,8 Гц, 4H), 3,25 (дд, J = 5,9, 3,7 Гц, 4H), 2,07 (с, 3H).
23	411,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,56 (с, 2H), 7,42 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (м, 3H), 7,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 7,2, 2,3 Гц, 2H), 7,03 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,22 – 3,16 (м, 4H).
24	496,2(M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,61 (с, 2H), 8,09 – 8,02 (м, 2H), 7,71 – 7,65 (м, 1H), 7,61 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,52 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,46 (т, J = 5,1 Гц, 4H), 3,28 (дд, J = 6,4, 4,0 Гц, 4H), 1,42 (с, 9H).
25	395,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,59 (с, 2H), 8,07 – 8,02 (м, 2H), 7,71 – 7,64 (м, 1H), 7,63 – 7,57 (м, 2H), 7,43 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 3,29 (т, J = 5,3 Гц, 4H), 1,61 (дд, J = 7,5, 4,0 Гц, 4H), 1,56 (к, J = 7,3, 5,9 Гц, 2H).
26	447,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,58 (с, 2H), 7,46 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,24 (тд, J = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (тд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,81 – 3,68 (м, 4H), 3,23 – 3,15 (м, 4H).
27	436,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,59 (с, 2H), 7,82 (кд, J = 4,4, 3,9, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J = 5,2, 3,5, 1,4 Гц, 3H), 7,46 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,28 – 3,00 (м, 4H).
28	441,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,56 (с, 2H), 7,42 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,14 – 7,08 (м, 2H), 7,00 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,92 – 6,83 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 3,74 (д, J = 5,0 Гц, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,21 – 3,14 (м, 4H).
29	429,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,58 (с, 2H), 7,43 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,26 – 7,21 (м, 2H), 7,19 – 7,12 (м, 2H), 7,02 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,23 – 3,16 (м, 4H).
30	439,2(M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 10,71 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,09 – 8,04 (м, 2H), 7,72 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,52 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 3,79 – 3,70 (м, 4H), 3,31 – 3,28 (м, 4H), 2,21 (с, 3H).
31	425,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,60 (с, 2H), 7,42 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 4H), 7,28 – 7,23 (м, 1H), 7,23 – 7,17 (м, 2H), 7,03 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,22 – 3,15 (м, 4H), 2,85 (д, J = 4,8 Гц, 3H).
32	478,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 7,86 (с, 1H), 7,33 – 7,25 (м, 3H), 7,16 – 7,10 (м, 4H), 6,92 (к, J = 2,0, 1,3 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,66 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,72 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 4H), 3,17 – 3,08 (м, 4H).
33	479,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,33 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,34 – 7,24 (м, 4H), 7,18 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (м, 3H), 6,97 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,72 (дд, J = 6,0, 3,7 Гц, 4H), 3,18 – 3,09 (м, 4H).
34	449,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 9,28 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 – 7,44 (м, 1H), 7,37 – 7,29 (м, 3H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 7,11 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,79 – 3,72 (м, 4H), 3,23 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 4H), 2,40 (с, 3H).

35	455,4 (M+H), 477,4 (M+Na), 493,6 (M+K)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 8,59 (с, 2H), 7,42 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,28 (м, 4H), 7,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 7,2, 2,3 Гц, 2H), 7,03 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 2,1 Гц, 3H), 3,74 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,53 (к, J = 6,1 Гц, 2H), 3,39 (к, J = 6,2 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 4,8 Гц, 4H).
39	419,4 (M+H)	(ДМСО-d6, 400 МГц) δ : 8,67 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 3,77 (м, 6H), 3,36 (м, 2H), 3,28 (м, 6H), 2,09 (м, 1H), 1,71 (м, 2H), 1,34 (м, 2H).
40	528,6 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 8,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,42 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 3H), 7,20 – 7,09 (м, 4H), 7,06 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (дд, J = 5,9, 3,9 Гц, 4H), 3,22 (дд, J = 5,8, 4,1 Гц, 4H), 3,11 (кд, J = 7,1, 5,1 Гц, 2H), 1,08 – 1,04 (м, 3H).
41	428,4 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 9,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 4H), 7,18 – 7,12 (м, 2H), 7,10 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,05 (дт, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,81 (ддд, J = 8,1, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,80 – 3,69 (м, 4H), 3,24 – 3,16 (м, 4H).
42	483,4(M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 10,81 (с, 1H), 7,41 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 4H), 7,19 – 7,12 (м, 2H), 7,06 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,78 – 3,69 (м, 4H), 3,24 – 3,16 (м, 4H).
43	457,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 7,33 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,26 – 7,22 (м, 3H), 7,18 – 7,12 (м, 2H), 7,04 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,78 – 3,71 (м, 5H), 3,23 – 3,17 (м, 4H).
44	458,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,25 – 7,19 (м, 3H), 7,18 – 7,11 (м, 2H), 6,99 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,14 – 6,08 (м, 3H), 4,64 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,74 (дд, J = 6,0, 3,7 Гц, 4H), 3,16 – 3,09 (м, 4H).
45	469,1(M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 7,34 – 7,30 (м, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 2H), 7,20 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,18 – 7,12 (м, 2H), 7,00 – 6,96 (м, 3H), 6,66 – 6,59 (м, 1H), 6,03 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,14 (дд, J = 5,0, 3,7 Гц, 2H), 3,79 – 3,68 (м, 4H), 3,34 – 3,32 (м, 2H), 3,21 – 3,12 (м, 4H).
46	496,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 7,72 (дт, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,65 – 7,59 (м, 2H), 7,50 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (ддт, J = 8,2, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 2H), 7,19 – 7,12 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 3,79 – 3,72 (м, 4H), 3,26 – 3,20 (м, 4H).
49	403,2(M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 8,64 (с, 2H), 7,45 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,76 (дт, J = 8,7, 4,6 Гц, 4H), 3,31-3,27 (м, 4H), 3,18 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 1H), 1,93 – 1,81 (м, 2H), 1,76 (дт, J = 12,9, 3,4 Гц, 2H), 1,36 – 1,04 (м, 6H).
50	429,2(M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 8,56 (с, 2H), 7,45 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,40 (тдд, J = 7,7, 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,21 – 7,12 (м, 2H), 7,03 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,75 – 3,72 (м, 4H), 3,21 – 3,18 (м, 4H).
51	391,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ : 8,66 (с, 2H), 7,46 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 7,27 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,31 (тт, J = 8,6, 5,1 Гц, 1H), 4,03 (дд, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 3,86 – 3,73 (м, 6H), 3,66 (дт, J = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 3,32 – 3,28 (м, 4H), 2,23 – 2,14 (м, 1H), 2,09 (дддд, J = 13,1, 9,3, 7,1, 5,8 Гц, 1H).

55	443,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,46 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,19 – 7,09 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,75 (дд, J = 5,9, 3,7 Гц, 4H), 3,25 – 3,18 (м, 4H).
60	417,3 (M+H)	(CDCl3, 400 МГц) δ: 8,54 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,30 (ш, 2H), 3,89 (м, 4H), 3,29 (м, 4H), 3,01 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,07 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,36 – 1,03 (м, 6H).
62	405,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2H), 7,48 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,91 (ддд, J = 11,7, 4,7, 1,6 Гц, 2H), 3,79 – 3,73 (м, 4H), 3,64 (тт, J = 12,0, 3,8 Гц, 1H), 3,31 – 3,24 (м, 6H), 1,73 (ддд, J = 12,6, 4,0, 1,8 Гц, 2H), 1,59 (кд, J = 12,2, 4,7 Гц, 2H).
64	453,4 (M+H)	(CDCl3, 400 МГц) δ: 8,54 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,37 (ш, 2H), 3,90 (м, 4H), 3,31 (м, 4H), 3,05 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,07 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 1,46 (м, 2H).
69	476,3 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,67 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,80 (м, 1H), 7,79 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 4,49 (тт, J = 8,2, 5,3 Гц, 1H), 4,05 (д, J = 29,5 Гц, 4H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,33 – 3,23 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).
70	458,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,00 (с, 1H), 7,34 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,67 (с, 2H), 4,24 (тт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 3,98 (дд, J = 10,1, 4,9 Гц, 1H), 3,82 (дд, J = 10,0, 8,1 Гц, 1H), 3,79 – 3,71 (м, 5H), 3,65 (дт, J = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 3,28 – 3,21 (м, 4H), 2,18 – 2,03 (м, 2H).
72	459,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,46 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,36 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,24 (тт, J = 9,8, 5,2 Гц, 1H), 4,04 – 3,96 (м, 1H), 3,82 (дд, J = 10,0, 8,1 Гц, 1H), 3,75 (дт, J = 5,8, 3,9 Гц, 5H), 3,65 (дт, J = 8,3, 6,8 Гц, 1H), 3,26 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 2,20 – 2,05 (м, 2H).
73	411,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,57 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 5,1, 2,0 Гц, 3H), 7,21 (дд, J = 6,3, 2,7 Гц, 2H), 7,02 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,70 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,75 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,18 (т, J = 4,9 Гц, 4H).
74	391,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,66 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,74 (шс, 2H), 4,27 (тт, J = 9,6, 5,2 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 3,87 – 3,80 (м, 1H), 3,78 (к, J = 5,0 Гц, 5H), 3,69 – 3,62 (м, 1H), 3,29 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 4H), 2,24 – 1,99 (м, 2H).
85	433,16 (M+H)	(CDCl3, 400 МГц) δ: 8,55 (ш, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,31 (ш, 2H), 3,91 (м, 4H), 3,43 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,23 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 1,23 (д, J = 6,0 Гц, 6H).
88	438,7 (M+H)	(ДМСО-d6, 400 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,77 (м, 4H), 3,57 (м, 1H), 3,29 (м, 4H), 2,11 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,61 (м, 2H).
94	463,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,49 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,58 – 4,48 (м, 1H), 4,40 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 4,08 – 3,98 (м, 4H), 3,76 (дд, J = 6,0, 3,6 Гц, 4H), 3,30 (д, J = 5,9 Гц, 4H), 3,13 (с, 3H).

95	447,1 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ : 8,66 (с, 2H), 7,47 (дт, J = 6,3, 1,7 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,56 (тт, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 4,19 – 3,97 (м, 4H), 3,76 (дд, J = 6,0, 3,7 Гц, 4H), 3,30 (д, J = 6,1 Гц, 4H), 2,73 (с, 6H).
96	446,83 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ : 7,91 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,11 (м, 2H), 6,85 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,77 (м, 4H), 3,22 (м, 4H).
103	431,2 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ : 8,72 (с, 2H), 7,65 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,47 (к, J = 1,9 Гц, 2H), 7,28 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 4,38 – 4,17 (м, 1H), 4,03 (дд, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 3,87 – 3,71 (м, 6H), 3,66 (дт, J = 8,2, 6,8 Гц, 1H), 3,34 – 3,27 (м, 4H), 2,83 – 2,71 (м, 1H), 2,24 – 2,16 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 0,72 – 0,67 (м, 2H), 0,54 – 0,46 (м, 2H).
104	451,2 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ : 8,62 (с, 2H), 7,63 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 2,4, 1,5 Гц, 1H), 7,34 – 7,26 (м, 4H), 7,23 – 7,19 (м, 2H), 7,04 (дд, J = 2,4, 1,5 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,77 – 3,73 (м, 4H), 3,23 – 3,16 (м, 4H), 2,80 – 2,71 (м, 1H), 0,72 – 0,66 (м, 2H), 0,53 – 0,47 (м, 2H).

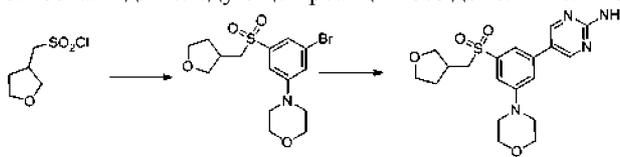
Пример 2. 5-(3-морфолино-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин: (тетрагидрофуран-3-ил)метансульфонилхлорид (соединение 38).



Стадия 1: Трифенилфосфин (7,7 г, 29,4 ммоль) добавляли к раствору (тетрагидрофуран-3-ил)метанола (2 г, 19,6 ммоль) и тетрабромида углерода (7,7 г, 23,5 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-(бромметил)тетрагидрофурана (2,0 г, выход 62%).

Стадия 2: Раствор 3-(бромметил)тетрагидрофурана (2 г, 12,2 ммоль) и AcSK (2,7 г, 24,4 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного S-(тетрагидрофуран-3-ил)метилэтантоата (2,0 г, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 161,27 (M+H)⁺, C₇H₁₂O₂S.

Стадия 3: Газообразный хлор Cl₂ барботировали через смесь S-(тетрагидрофуран-3-ил)метилэтантоата (2,0 г, 12,5 ммоль) в смеси ДХМ/вода (20 мл/20 мл) при 0-5°C в течение 20 минут. ДХМ слой отделяли и экстрагировали водную фазу ДХМ (20 мл×2). Органические экстракты объединяли и концентрировали с получением неочищенного (тетрагидрофуран-3-ил)метансульфонилхлорида (1,7 г, выход 75%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.



Соединение 38

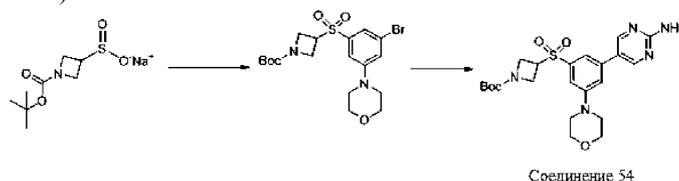
Стадия 4: Синтез 5-(3-морфолино-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин.

4-(3-Бром-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)морфолин синтезировали способами, аналогичными способам, описанным в примере 1, из неочищенного (тетрагидрофуран-3-ил)метансульфонилхлорида (0,9 г, выход 17%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 389,90 (M+H)⁺, C₁₅H₂₀BrNO₄S.

Стадия 5 (см. схему В, стадия 4b): Раствор 4-(3-бром-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)морфолина (300 мг, 0,77 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (170 мг, 0,77 ммоль) и водного раствора фосфата калия (20 мл, 0,5 М) в ТГФ (20 мл) три раза продували азотом. Добавляли Pd₂(dba)₃ (100 мг) и нагревали реакционную смесь при 70-80°C в течение 2 часов в защитной атмосфере N₂. Растворитель удаляли in vacuo, а остаток разделяли в этилацетате (30 мл) и воде (30 мл). Органический слой отделяли, а водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5-(3-морфолино-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (72 мг, выход 23%). ИЭР-МС⁺: 404,97 (M+H). ¹H ЯМР

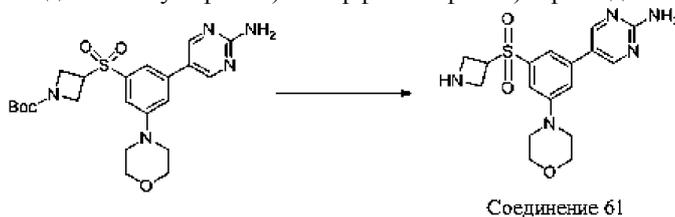
(CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,54 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,33 (ш, 2H), 3,96 (м, 1H), 3,88 (м, 4H), 3,85 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,31 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,73 (м, 1H).

Пример 3. трет-бутил-3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилат (соединение 54).



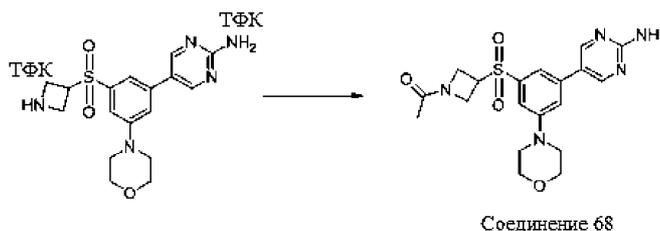
1) Синтез трет-бутил-3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилата из доступного в продаже 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-сульфината натрия проводили способами, аналогичными способом, описанным ранее в примере 1 для соединения 1 (130 мг, выход 42%, 2 стадии). ИЭР-МС⁺: 476,3 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,27 (т, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,53 (тт, J=8,2, 5,5 Гц, 1H), 4,23-3,91 (м, 4H), 3,76 (дд, J=6,0, 3,8 Гц, 4H), 3,32-3,29 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

Пример 4. 5-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (соединение 61).



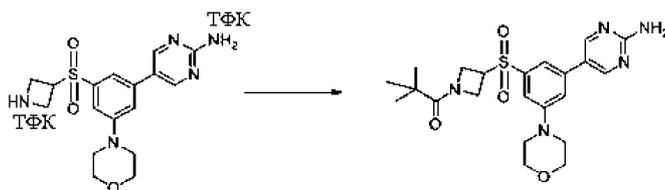
(См. схему В, стадия 5): В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, охлаждали 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (313 мг, 0,67 ммоль) в 3 мл ДХМ при 0°C в атмосфере аргона. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 13,6 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали до исчезновения исходного материала, по данным ТСХ. Растворитель и избыток трифторуксусной кислоты удаляли *in vacuo*. Неочищенный материал использовали далее в форме соли с ТФК. Альтернативно, неочищенный материал можно очистить колоночной хроматографией (0-10% (0,5 М NH₃/MeOH)/ДХМ) с получением свободного амина. ИЭР-МС⁺: 376,3 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ: 8,64 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,66-4,57 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 6H), 3,51 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,30-3,26 (м, 4H), 1,24 (шс, 1H).

Пример 5. 1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)этан-1-он (соединение 68).



(См. схему В, стадия ба): В круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере аргона добавляли 5-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин, соль ТФК (182,2 мг, 0,30 ммоль), ДХМ (3 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,157 мл, 0,9 ммоль). По каплям добавляли уксусный ангидрид (0,028 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов в атмосфере аргона. Наблюдали отсутствие исходного материала, по данным ТСХ. Полученное соединение растворяли в ДХМ, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и 3 раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (0-10% (0,5 М NH₃/MeOH)/ДХМ) с получением требуемого продукта (76,7 мг, 0,184 ммоль, выход 61%). ИЭР-МС⁺: 418,2 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ: 8,67 (с, 2H), 7,48 (п, J=1,5 Гц, 2H), 7,28 (т, J=1,8 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,55 (дд, J=13,8, 7,6, 6,0 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 2H), 4,05 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,76 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,30 (м, 4H), 1,77 (с, 3H).

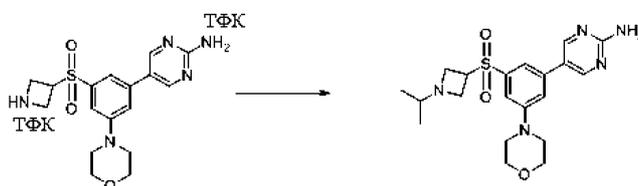
Пример 6. 1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (соединение 86).



Соединение 86

(См. схему В, стадия 6b): В колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере аргона добавляли 5-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин, соль ТФК (54 мг, 0,093 ммоль), ДХМ (1,2 мл) и триэтиламин (0,036 мл, 0,26 ммоль). По каплям добавляли пивалоилхлорид (0,012 мл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Полученное соединение растворяли в ДХМ, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и отделяли органический слой. Водный слой еще 2 раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (0-7% (0,5 М NH_3/MeOH)/ДХМ) с получением требуемого продукта (35,9 мг, 0,084 ммоль, выход 90%). ИЭР-МС⁺: 460,2 (М+Н). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2Н), 7,54-7,42 (м, 2Н), 7,28 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 6,90 (с, 2Н), 5,75 (с, 1Н), 4,55 (п, J=7,3, 6,7 Гц, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 3,76 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 4Н), 3,31-3,26 (м, 4Н), 1,06 (с, 9Н).

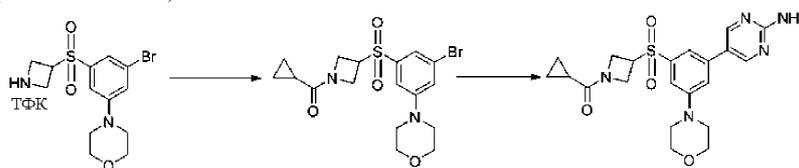
Пример 7. 5-(3-((1-изопропилазетидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (соединение 65).



Соединение 65

(См. схему В, стадия 6с): В колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере аргона добавляли 5-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин, соль ТФК (34 мг, 0,06 ммоль), триацетоксигорбрид натрия (22 мл), ацетон (0,076 мл) и ДХЭ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. После отделения органического слоя экстрагировали водный слой ДХМ 2 раза. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (0-10% (0,5 М NH_3/MeOH)/ДХМ) с получением требуемого продукта (16,8 мг, 0,040 ммоль, выход 67%). ИЭР-МС⁺: 418,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2Н), 7,45 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,22 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 6,89 (с, 2Н), 4,36 (п, J=7,3 Гц, 1Н), 3,76 (т, J=4,9 Гц, 4Н), 3,36 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 3,30-3,25 (м, 6Н), 2,31 (п, J=6,2 Гц, 1Н), 0,82 (д, J=6,2 Гц, 6Н).

Пример 8. (3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон (соединение 77).



Соединение 77

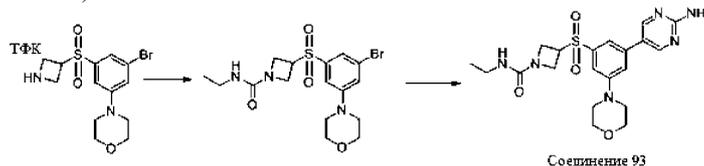
Стадия 1 (см. схему В, стадия 5): Трет-бутил-3-((3-бром-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилат, который синтезировали так, как описано в примере 3, подвергали снятию защиты, используя ТФК в ДХМ, таким же способом, как описано в примере 4. Полученную соль ТФК использовали в неочищенном виде после высушивания под вакуумом в течение ночи.

Стадия 2 (см. схему В, стадия 6b): В круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере аргона добавляли 4-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-бромфенил)морфолин, соль ТФК (376 мг, 0,65 ммоль), ДХМ (6,5 мл) и триэтиламин (0,292 мл, 2,15 ммоль). По каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,088 мл, 0,975 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Полученное соединение растворяли в ДХМ, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и разделяли смесь. Водный слой еще 2 раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (0-7% (0,5 М NH_3/MeOH)/ДХМ) с получением (3-((3-бром-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанона (267,1 мг, 0,62 ммоль, 96%). ИЭР-МС⁺: 429,1, 431,1.

Стадия 3 (см. схему В, стадия 4a): Данную стадию осуществляли, используя способ сочетания Сузуки,

как описано ранее в примере 1, на стадии 3, исходя из 303 мг (0,705 ммоль) 3-((3-бром-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил(циклопропил)метанона, с получением 128,9 мг (0,289 ммоль) 3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил(циклопропил)метанона с выходом 41%. ИЭР-МС⁺: 445,3 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ: 8,51 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J=1,8 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,69 (дд, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,47 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 1H), 4,20-4,04 (м, 2H), 3,89 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,30 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 4H), 1,36 (тт, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 0,97 (к, J=3,9, 3,4 Гц, 2H), 0,79 (тт, J=7,7, 3,2 Гц, 2H).

Пример 9. 3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-этилазетидин-1-карбоксамид (соединение 93).



Стадия 1 (см. схему В, стадия 6d): В колбу, оснащенную мешалкой, в атмосфере аргона добавляли 4-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-бромфенил)морфолин, соль ТФК (64 мг, 0,11 ммоль), ДХМ (1,4 мл) и триэтиламин (0,031 мл). По каплям добавляли этилизоцианат (0,0163 мл, 0,206 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре до исчезновения исходного вещества, по данным ТСХ. Полученное соединение растворяли в ДХМ, добавляли воду и насыщенный раствор бикарбоната натрия и разделяли смесь. Водный слой еще два раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией (0-5% (0,5 М NH₃/MeOH)/ДХМ) с получением 3-((3-бром-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-этилазетидин-1-карбоксамид (32,4 мг, 0,075 ммоль, выход 68%). ИЭР-МС⁺: 432,1, 434,1.

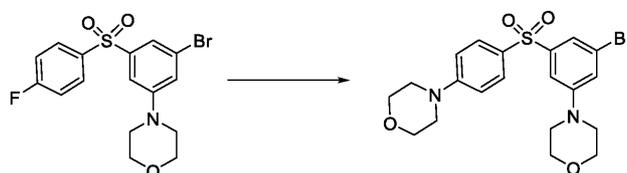
Стадия 2: Данную стадию осуществляли, используя способ сочетания Сузуки, как описано ранее в примере 1, на стадии 3, исходя из 3-((3-бром-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-этилазетидин-1-карбоксамид (32,4 мг, 0,075 ммоль), с получением 23,3 мг (0,052 ммоль) 3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-этилазетидин-1-карбоксамид с выходом 69%. ИЭР-МС⁺: 447,1, 448,1, 449,0. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,48 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25 (т, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,45 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51 (тт, J=8,1, 5,5 Гц, 1H), 4,06-3,87 (м, 4H), 3,76 (дд, J=6,0, 3,7 Гц, 4H), 3,30 (с, 4H), 2,99 (кд, J=7,1, 5,4 Гц, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединений 54, 61, 68, 65, 77 и 93, и как описано на схеме В:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
66	460,3 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2H), 7,45 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,42 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 3,82 – 3,65 (м, 6H), 3,37 (м, 4H), 3,30 – 3,21 (м, 6H), 2,27 (м, 1H), 1,64 – 1,42 (м, 2H), 1,07 (м, 2H).
67	559,3 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ: 8,64 (с, 2H), 7,43 (дт, J = 6,2, 1,7 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,37 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,80 – 3,69 (м, 4H), 3,45 (дт, J = 12,8, 4,9 Гц, 2H), 3,37 (д, J = 7,3 Гц, 4H), 3,30 – 3,26 (м, 4H), 2,90 (с, 2H), 2,23 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,52 (дд, J = 10,9, 5,6 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,04 – 0,93 (м, 2H).
75	432,2 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,52 (с, 2H), 7,40 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,54 (дд, J = 9,3, 5,2 Гц, 1H), 4,37 – 4,25 (м, 2H), 4,16 – 4,00 (м, 2H), 3,93 – 3,83 (м, 4H), 3,30 (дд, J = 5,9, 3,9 Гц, 4H), 2,11 (дк, J = 11,1, 7,7 Гц, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
76	446,15 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,51 (с, 2H), 7,40 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,58 (дд, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (дд, J = 10,2, 5,1 Гц, 1H), 4,14 – 4,00 (м, 2H), 3,93 – 3,85 (м, 4H), 3,30 (дд, J = 5,8, 3,9 Гц, 4H), 2,41 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 1,09 (дд, J = 12,2, 6,8 Гц, 6H).
78	512,2 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ: 8,67 (с, 2H), 7,49 (дт, J = 6,6, 1,7 Гц, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 3H), 7,16 – 7,05 (м, 2H), 6,91 (с, 2H), 4,59 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,76 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,45 (с, 2H), 3,31-3,28 (м, 4H).

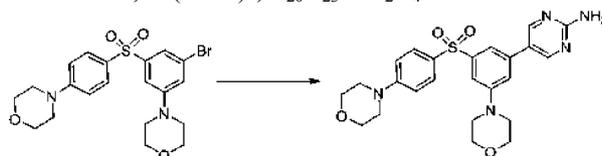
79	498,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,65 (с, 2H), 7,76 – 7,61 (м, 2H), 7,49 (дт, J = 8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,36 – 7,18 (м, 3H), 6,90 (с, 2H), 4,72 – 4,59 (м, 2H), 4,48 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,75 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,29 (дд, J = 7,1, 4,4 Гц, 4H).
80	484,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,64 (с, 2H), 7,46 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 3H), 7,11 – 7,05 (м, 2H), 6,89 (с, 2H), 4,45 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,76 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,42 (д, J = 7,2 Гц, 4H), 3,28 (т, J = 4,9 Гц, 4H).
81	419,1 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,48 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,42 (м, 1H), 7,25 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,51 (тт, J = 8,4, 5,4 Гц, 1H), 4,02 – 3,93 (м, 4H), 3,76 (дд, J = 5,8, 3,8 Гц, 4H), 3,32 – 3,22 (м, 4H).
92	475,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,48 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,84 (с, 1H), 4,49 (тт, J = 8,4, 5,4 Гц, 1H), 4,01 – 3,87 (м, 4H), 3,81 – 3,74 (м, 4H), 3,31 – 3,28 (м, 4H), 1,21 (с, 9H).
102	484,2 (M+H)	(ДМСО-d6, 500 МГц) δ: 8,73 (с, 2H), 7,65 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 7,30 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 4,65 – 4,53 (м, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 2H), 4,07 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,76 (дд, J = 6,0, 3,8 Гц, 4H), 3,34 – 3,30 (м, 4H), 2,76 (тк, J = 7,2, 3,8 Гц, 1H), 1,60 – 1,53 (м, 1H), 0,76 – 0,60 (м, 6H), 0,53 – 0,47 (м, 2H).

Пример 10. 5-(3-морфолино-5-((4-морфолинофенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (соединение 36).



Стадия 1 (см. схему С, стадия 7): Синтез 4-(3-бром-5-(4-морфолинофенилсульфонил)фенил)морфолина.

Морфолин (1,25 г, 14,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,93 г, 9,0 ммоль) последовательно добавляли к перемешанному раствору 4-(3-бром-5-((4-фторфенил)сульфонил)фенил)морфолина (1,2 г, 3,0 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 110-120°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 4-(3-бром-5-(4-морфолинофенилсульфонил)фенил)морфолина (0,9 г, выход 64%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 467,27 (M+H)⁺, C₂₀H₂₃BrN₂O₄S.



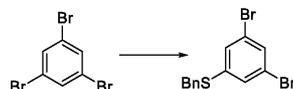
Соединение 36

Стадия 2 (см. схему С, стадия 4b): 5-(3-морфолино-5-((4-морфолинофенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин синтезировали так, как описано для соединения 38 в примере 2 (45 мг, выход 4,8%). ИЭР-МС⁺: 482,5 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,48 (с, 2H), 7,81 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,31 (ш, 2H), 3,87 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 3,27 (м, 8H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 36, и как описано на схеме С:

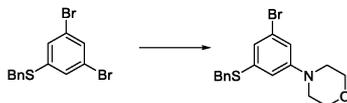
№ соединения	МС	¹ H ЯМР
37	484,4 (M+H)	(ДМСО-d6, 400 МГц) δ: 8,59 (с, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,52 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,24 (м, 4H), 2,99 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,12 (с, 6H).

Пример 11. (R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (соединение 52).

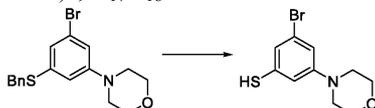


Стадия 1 (см. схему D, стадия 8): Синтез бензил(3,5-дибромфенил)сульфана Фенилметантиол (19,8 г, 0,16 моль) добавляли к раствору гидроксида натрия (7,04 г, 0,18 моль, чистота 60% в минеральном масле) в ДМФА (300 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной темпера-

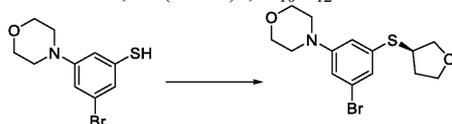
туре и добавляли 1,3,5-трибромбензол (50 г, 0,16 моль). Реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл × 3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (300 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением бензил(3,5-дибромфенил)сульфана. (50,1 г, выход 88%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 379,10 (M+Na)⁺, C₁₃H₁₀Br₂S.



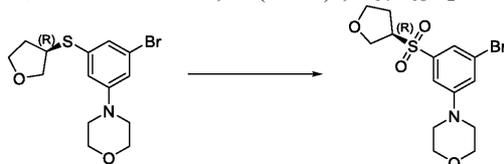
Стадия 2 (см. схему D, стадия 9): Синтез 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина Pd₂dba₃ (5 г) добавляли к смеси бензил(3,5-дибромфенил)сульфана (50 г, 0,14 ммоль), BINAP (7,9 г, 12,6 ммоль), t-BuONa (20,16 г, 0,21 моль), DBU (19,2 г, 0,126 моль) и морфолина (12,2 г, 0,14 моль) в толуоле (400 мл) в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30:1) с получением 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина (21,3 г, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 364,30 (M+H)⁺, C₁₇H₁₈BrNOS.



Стадия 3 (см. схему D, стадия 10): Синтез 3-бром-5-морфолинобензолтиола Безводный AlCl₃ (60,7 г, 0,45 моль) добавляли к раствору 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина (33 г, 0,09 моль) в толуоле (500 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Смесь гасили, осторожно добавляя ледяную воду (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (300 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением неочищенного 3-бром-5-морфолинобензолтиола (21,6 г, выход 87%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 276,22 (M+H)⁺, C₁₀H₁₂BrNOS.

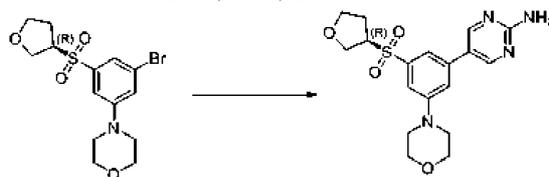


Стадия 4 (см. схему D, стадия 11a): Синтез 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфанилфенил]морфолина DEAD (9,88 г, 56,7 ммоль) добавляли к раствору PPh₃ (14,9 г, 56,7 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C и добавляли раствор (S)-тетрагидрофуран-3-ола (5,0 г, 56,7 ммоль) в толуоле (10 мл). После перемешивания в течение еще 0,5 часа при 0°C добавляли раствор 3-бром-5-морфолинобензолтиола (15,56 г, 56,75 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфанилфенил]морфолина (11,6 г, выход 59%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Соединение подтверждали с помощью ЖХ-МС: 344,35 (M+H)⁺, C₁₄H₁₈O₂SBrN.



Стадия 5 (см. схему D, стадия 12a): Синтез 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонилфенил]морфолина mCPBA (23,3 г, 0,13 моль) по частям добавляли к раствору 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфанилфенил]морфолина (11,6 г, 33,7 ммоль) в дихлорметане (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (34,2 г, 0,13 моль) и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (200 мл×3), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрирова-

ли. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат =1:1) с получением указанного соединения, 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонилфенил]морфолина (5,0 г, выход 39%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Соединение подтверждали с помощью ЖХ-МС: 376,53 (M+H)⁺, C₁₄H₁₈NO₄SBr.



Соединение 52

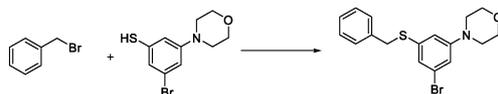
Стадия 6 (см. схему D, стадия 4с): Смесь 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонилфенил]морфолина (3,0 г, 8,0 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (3,53 г, 16,0 ммоль), K₂CO₃ (2,20 г, 16,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (651 мг, 0,8 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали при 95°C в течение 1 часа в защитной атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50:1) с получением (R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин (соединение 52) (1,65 г, выход 53%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 391,5 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,67 (с, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,77(м, 4H), 3,68 (м, 1H), 3,31(м, 4H), 2,18 (м, 1H), 2,09 (м, 1H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 52, и как описано на схеме D:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
48 (в виде соли ТФК)	450,3 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 11,19 (ш, 1H), 8,55 (с, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,89 (м, 1H), 4,815 (с, 2H), 3,71 (м, 4H), 3,11 (м, 4H).
53	390,82 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,67 (с, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 4,31 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,73-3,87 (м, 6H), 3,66 (м, 1H), 3,30 (м, 4H), 2,17 (м, 1H), 2,09 (м, 1H).
56	450,2 (M+H)	(MeOD, 400 МГц) δ: 8,35 (с, 2H), 7,27 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,77 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,72 (м, 4H), 2,96 (м, 4H).
57 (в виде соли ТФК)	503,6 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 9,86 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,13 (м, 5H), 7,02 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,20 (м, 4H), 2,98 (с, 3H).
58	495,53 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,56 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,72 (м, 8H), 3,17 (м, 4H), 3,07 (м, 4H).
59 (в виде соли ТФК)	401,3 (M+H)	(MeOD, 400 МГц) δ: 8,95 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,84 (м, 4H), 3,29 (м, 4H).
63	450,9 (M+H)	(MeOD, 400 МГц) δ: 8,37 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,01 (м, 4H).
71	458,2 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,08 (с, 1H), 7,39 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,16 (дд, J = 10,1, 5,8 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 10,1, 7,9 Гц, 1H), 3,92 – 3,75 (м, 6H), 3,26 (дд, J = 5,9, 3,8 Гц, 4H), 2,41 (дк, J = 13,1, 6,1 Гц, 1H), 2,18 (ддд, J = 13,2, 9,3, 6,7 Гц, 1H), 1,97- 1,86 (м, 1H).
82	442,86 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,43 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,05 (м, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,71 (м, 2H), 3,29 (м, 4H), 2,92 (д, J=8,0 Гц, 2H).

83	446,4 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,54 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,38 (ш, 2H), 4,75 (м, 2H), 3,97 (м, 1H), 3,90 (м, 4H), 3,30 (м, 4H), 3,14 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,65 (м, 2H).
84	497,8 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,22 (с, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,56 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,89 (м, 4H), 3,76 (м, 2H), 3,40 (с, 1H), 3,24 (м, 4H), 3,08 (с, 2H), 2,01 (м, 1H), 1,32 (с, 6H).
89	432,3 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 12,04 (ш, 1H), 9,07 (ш, 2H), 7,62 (ш, 2H), 7,36 (м, 1H), 4,48 (ш, 1H), 3,78 (м, 5H), 3,46 (м, 3H), 3,34 (м, 4H), 3,11 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 1,27 (м, 6H).
90	446,6 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,66 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,77 (м, 4H), 3,36 (м, 3H), 3,30 (м, 4H), 2,93 (ш, 2H), 1,73-2,21 (ш, 5H), 0,82-1,39 (ш, 6H).
91	431,90 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,74 (с, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,01 (с, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,79 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,37 (м, 5H), 2,32 (м, 2H), 1,92 (м, 3H).
97	412,01 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,59 (с, 2H), 8,52 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,21 (м, 4H).
98	446,5 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,54 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,38 (ш, 2H), 4,75 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,90 (м, 4H), 3,30 (м, 4H), 3,14 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,65 (м, 2H).
99	461,6 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 7,37 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,17 (с, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,41 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,75 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 2,09 (с, 3H).
100	458,35 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,62 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,73 (с, 2H), 4,34 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,75-3,85 (м, 6H), 3,67 (м, 1H), 3,30 (м, 4H), 2,11-2,19 (м, 2H).
101	390,4 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,33 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 4,31 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,65 (м, 1H), 3,30 (м, 4H), 2,15 (м, 2H).
105	458,43 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 7,50 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,66 (с, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,75 (м, 5H), 3,64 (м, 1H), 3,25 (м, 4H), 2,13 (м, 2H).
106	408,6 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,13 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,31 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,89 (ш, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,77-4,03 (м, 8H), 3,28 (м, 4H), 2,44 (м, 1H), 2,20 (м, 1H).
107	424,37 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,00 (с, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,80-4,00 (м, 8H), 3,29 (м, 4H), 2,44 (м, 1H), 2,20 (м, 1H).
108	404,7 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,31 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,26 (ш, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,77-3,98 (м, 8H), 3,29 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,19 (м, 1H).
114	436,5 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 12,25 (ш, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,87 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 6,89 (с, 2H), 3,73 (м, 4H), 3,23 (м, 4H).
121	404,7 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 МГц) δ: 8,11 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 2,5, 1,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,18 (дд, J = 10,1, 5,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 3,90 – 3,86 (м, 4H), 3,86 – 3,78 (м, 2H), 3,27 (дд, J = 5,9, 4,0 Гц, 4H), 2,46 – 2,39 (м, 1H), 2,33 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 2,20 (м, 1H).

Пример 12. 5-(3-((дифтор(фенил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (соединение 87).

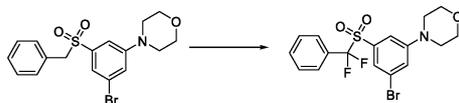


Стадия 1 (см. схему D, стадия 11b): Синтез 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина (Бромметил)бензол (1,25 г, 7,33 ммоль) смешивали с 3-бром-5-морфолинобензолтиолом (2 г, 7,33 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,8 г, 14,66 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Нерастворимый осадок отфильтровали и промывали ацетонитрилом (20 мл). Фильтрат и промывочный раствор объединяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина (1,2 г, выход 45%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Соединение под-тверждали только с помощью ЖХ-МС: 366,14 (M+H)⁺, C₁₇H₁₈BrNOS.

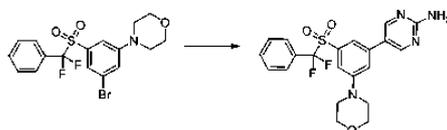


Стадия 2 (см. схему D, стадия 12a): Синтез 4-(3-(бензилсульфонил)-5-бромфенил)морфолина.

4-(3-(Бензильтио)-5-бромфенил)морфолин (1,2 г, 3,3 ммоль) окисляли с помощью mCPBA, как описано в примере 11 для соединения 52 с получением 4-(3-(бензилсульфонил)-5-бромфенил)морфолина (0,6 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 397,50 (M+H)⁺, C₁₇H₁₆BrF₂NO₃S.



Стадия 3 (см. схему D, стадия 13): Синтез 4-(3-бром-5-(дифтор(фенил)метилсульфонил)фенил)морфолина NaHMDS (2,68 мл, 5,36 ммоль, 2M в ТГФ) добавляли к раствору 4-(3-(бензилсульфонил)-5-бромфенил)морфолина (0,53 г, 1,34 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (1,69 г, 5,36 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 1 час при 0°C. Смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл×2). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением 4-(3-бром-5-(дифтор(фенил)метил)сульфонил)фенил)морфолина (0,22 г, выход 38%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 434,23 (M+H)⁺, C₁₇H₁₆BrF₂NO₃S.

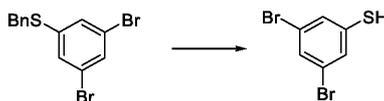


Соединение 87

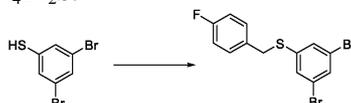
Стадия 4 (см. схему D, стадия 4с): Синтез 5-(3-((дифтор(фенил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амина:

В результате реакции Сузуки между 4-(3-бром-5-((дифтор(фенил)метил)сульфонил)фенил)морфолином (220 мг, 0,51 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (110 мг, 0,51 ммоль), как описано в примере 11 для соединения 52, получали 5-(3-((дифтор(фенил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (93 мг, выход 41%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 447,2 (M+H). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,59 (с, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,61 (м, 5H), 7,37 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 3,77 (м, 4H), 3,28 (м, 4H).

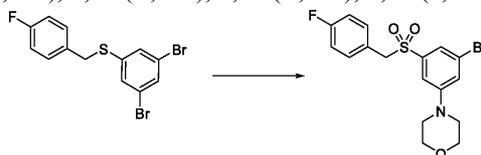
Пример 13. N¹-(5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диамин (соединение 47).



Стадия 1 (см. схему E, стадия 10): Синтез 3,5-дибромбензолтиола Дебензилирование бензил(3,5-дибромфенил)сульфана (26 г, 73,0 ммоль) безводным AlCl₃ (48 г, 0,36 моль) осуществляли так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 3,5-дибромбензолтиола (10,7 г, выход 55%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 266,82 (M-H)⁻, C₆H₄Br₂S.

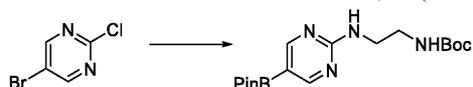


Стадия 2 (см. схему E, стадия 11b): Синтез (3,5-дибромфенил)(4-фторбензил)сульфана 3,5-Дибромбензолтиол (5 г, 18,8 ммоль) обрабатывали 4-фторбензилхлоридом (3,0 г, 20,7 ммоль) и Cs₂CO₃ (12,3 г, 37,6 ммоль) в ацетонитриле (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом (20 мл). Фильтрат и промывочный раствор объединяли и концентрировали с получением неочищенного (3,5-дибромфенил)(4-фторбензил)сульфана (6,9 г, выход 98%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ГХ-МС: 376. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,45 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 4,09 (с, 2H).



Стадия 3 (см. схему E, стадия 12b и стадия 11): Синтез 4-(3-бром-5-(4-фторбензилсульфонил)фенил)морфолина.

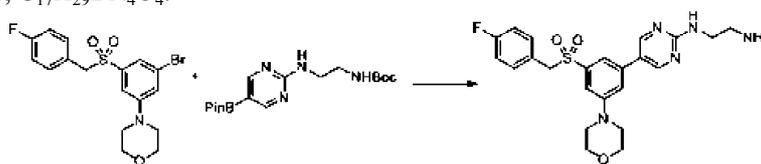
Раствор KMnO_4 (3,79 г, 24,0 ммоль) в воде (225 мл) добавляли к раствору (3,5-дибромфенил)(4-фторбензил)сульфана (6 г, 16,0 ммоль) в уксусной кислоте (350 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 10% раствор Na_2SO_3 (30 мл). Полученный осадок отфильтровали и промывали водой (50 мл). Осадок на фильтре растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения (6,5 г, количественный выход). Неочищенное промежуточное соединение (6,5 г, 16,0 ммоль) растворяли в толуоле (200 мл). Добавляли Pd_2db_3 (0,5 г), BINAP (0,1 г, 0,18 ммоль), *t*-BuONa (2,3 г, 24,0 моль), DBU (2,2 г, 14,4 моль) и морфолин (1,4 г, 16,0 моль) в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 6:1) с получением 4-(3-бром-5-(4-фторбензилсульфонил)фенил)морфолина (0,7 г, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 415,75 (M+H)⁺, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrFNO}_3\text{S}$.



Стадия 4 (см. схему E, стадия 7): Синтез трет-бутил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-иламино)этилкарбамата.

Раствор 5-бром-2-хлорпиримидина (0,84 г, 4,4 ммоль), трет-бутил-2-аминоэтилкарбамата (0,7 г, 4,4 ммоль) и DIPEA (1,1 г, 8,8 ммоль) в изопропиловом спирте (30 мл) нагревали при 80°C в течение 3 часов. *i*PrOH удаляли *in vacuo*. Остаток суспендировали в воде (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)этилкарбамата (0,75 г, выход 54%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Трет-бутил-2-(5-бромпиримидин-2-иламино)этилкарбамат подтверждали только по ЖХ-МС: 317,16 (M+H)⁺, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$.

(См. схему E, стадия 14): Смесь трет-бутил-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)этилкарбамата (0,75 г, 2,4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,67 г, 2,6 ммоль), ацетата калия (0,46 г, 4,7 моль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,2 г, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) нагревали при 115°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл). Нерастворимые вещества отфильтровали и промывали этилацетатом (5 мл). Фильтрат и промывочный раствор объединяли, промывали водой (30 мл×2), насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток промывали смесью петролейного эфира/этилацетата (40 мл, 20:1) с получением неочищенного трет-бутил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-иламино)этилкарбамата (0,93 г, количественный выход), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 365,00 (M+H)⁺, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_4$.



Соединение 47

Стадия 5 (см. схему E, стадия 4с): По реакции Сузуки между 4-(3-бром-5-(4-фторбензилсульфонил)фенил)морфолином (200 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-иламино)этилкарбаматом, как описано в примере 11 для соединения 52, получали трет-бутил-2-((5-(3-((4-фторбензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)амино)этилкарбамат (130 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 572,47 (M+H)⁺, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$.

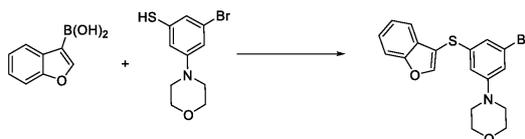
3 н. HCl (газ)/EA (15 мл) добавляли в виде раствора к трет-бутил-2-((5-(3-((4-фторбензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)амино)этилкарбамату (130 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток промывали метанолом (1 мл×3) с получением N¹-(5-(3-((4-фторбензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диамина гидрохлорида (гидрохлорид соединения 47) (79 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 472,4 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,76 (с, 2H), 8,07 (ш, 3H), 7,69 (ш, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,24 (м, 2H),

7,17 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,75 (м, 4H), 3,60 (м, 2H), 3,22 (м, 4H), 3,072 (м, 2H).

Пример 14. 5-(3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (соединение 109).

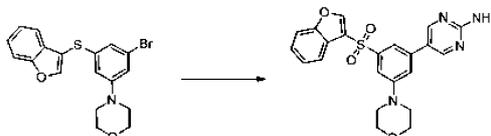


Стадия 1 (см. схему F, стадия 15): Синтез бензофуран-3-илбороновой кислоты n-BuLi (8,12 ммоль) по каплям добавляли к раствору 3-бромбензофурана (800 мг, 4,06 ммоль) и триизопропилбората (2,29 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при минус 78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при минус 78°C. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензофуран-3-илбороновой кислоты (657 мг, количественный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 162,90 (M+H)⁺, C₈H₇O₃B.



Стадия 2 (см. схему F, стадия 16): Синтез 4-[3-(бензофуран-3-илсульфанил)-5-бромфенил]морфолина.

Раствор бензофуран-3-илбороновой кислоты (660 мг, 4,08 ммоль), 3-бром-5-морфолинобензолтиола (1,57 г, 5,71 ммоль), CuSO₄·5H₂O (51 мг, 0,20 ммоль), моногидрата 1,10-фенантролина (40 мг, 0,20 ммоль) и n-Bu₄NOH в EtOH (12 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере O₂. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением 4-[3-(бензофуран-3-илсульфанил)-5-бром-фенил]морфолина (520 мг, выход 33%) в виде желтого маслянистого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 390,25 (M+H)⁺, C₁₈H₁₆O₂NSBr.



Соединение 109

Стадия 3 (см. схему F, стадия 12a): Синтез 4-[3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-бромфенил]морфолина.

Окисление 4-[3-(бензофуран-3-илсульфанил)-5-бромфенил]морфолина (520 мг, 1,33 ммоль) проводили так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 4-[3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-бромфенил]морфолина (500 мг, выход 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 422,34 (M+H)⁺, C₁₈H₁₆BrNO₄S.

Стадия 4 (см. схему F, стадия 4с): Реакцию 4-[3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-бромфенил]морфолина (300 мг, 0,71 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (157 мг, 0,71 ммоль) проводили так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 5-(3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (соединение 109) (150 мг, выход 48%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 437,34 (M+H). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,94 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,4-7,49 (м, 4H), 6,91 (с, 2H), 3,75 (м, 4H), 3,25 (м, 4H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 109, и как описано на схеме F:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
110	437,44 (M+H)	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,58 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,91 (с, 2H), 3,75 (м, 4H), 3,25 (м, 4H).
111	439,6 (M+H)	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,57 (с, 2H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,00 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,68 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,25 (м, 6H).
112	437,6 (M+H)	(ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,63 (с, 2H), 8,42 – 8,38 (м, 1H), 8,28 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,40 – 7,35 (м, 2H), 7,11 (дд, J = 2,2, 1,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 3,74 (дд, J = 6,0, 3,7 Гц, 4H), 3,27 (т, J = 4,9 Гц, 4H).

Пример 15. (Е)-2-(2-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)винил)фенол (соединение 113).



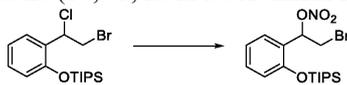
Стадия 1 (см. схему G, стадия 17): Синтез 2-бром-1-(2-(триизопропилсилилокси)фенил)этанона.

TIPSCl (33,8 г, 0,18 моль) по каплям добавляли к раствору 1-(2-гидроксифенил)этанона (20 г, 0,15 ммоль), DIPEA (32,8 г, 0,32 моль) и DMAP (36,2 г, 0,29 ммоль) в дихлорметане (300 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в воду (500 мл) и доводили pH водной фазы до 4-5 с помощью лимонной кислоты. Смесь экстрагировали дихлорметаном (300 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100:1) с получением TIPS-защищенного кетона (29,1 г, выход 67%). TIPS-защищенный кетон (20 г, 68,5 ммоль) смешивали с PTSA (1,3 г, 6,9 ммоль). При перемешивании по частям добавляли NBS (12,1 г, 68,5 ммоль). Смешанное твердое вещество перемешивали в течение ночи. Твердое вещество суспендировали в воде (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 200:1) с получением 2-бром-1-(2-(триизопропилсилилокси)фенил)этанона (14,2 г, выход 55%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 373,64 (M+H)⁺, C₁₇H₂₇BrO₂Si.



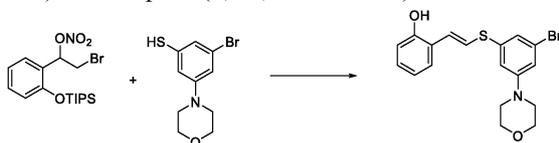
Стадия 2 (см. схему G, стадия 18): Синтез 2-(2-(2-бром-1-хлорэтил)фенокси)триизопропилсилана.

Раствор 2-бром-1-(2-(триизопропилсилилокси)фенил)этанона (14 г, 37,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли к раствору боргидрида натрия (1,73 г, 45,5 ммоль) в ТГФ (200 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (300 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50:1) с получением спирта (10 г, выход 71%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Полученный спирт (10 г, 26,9 ммоль) растворяли в тионилхлориде (50 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляли in vacuo и два раза выпаривали вместе с дихлорметаном с получением 2-(2-бром-1-хлорэтил)фенокси)триизопропилсилана (10,3 г, количественный выход).



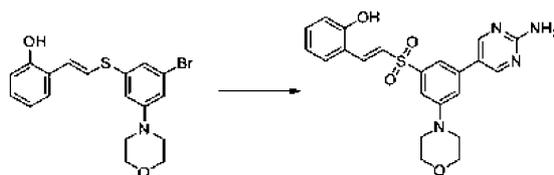
Стадия 3 (см. схему G, стадия 19): Синтез 2-бром-1-(2-(триизопропилсилилокси)фенил)этилнитрата.

AgNO₃ (9,57 г, 56,4 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-бром-1-хлорэтил)фенокси)триизопропилсилана (10 г, 25,6 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток суспендировали в воде (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 2-бром-1-(2-(триизопропилсилилокси)фенил)этилнитрата (9,3 г, выход 94%).



Стадия 4 (см. схему G, стадия 20): Синтез (Е)-2-(2-(3-бром-5-морфолинофенилтио)винил)фенола.

Раствор 3-бром-5-морфолинобензолтиола (0,8 г, 2,9 ммоль) и раствор ТВАФ-ТГФ (4,8 мл, 1М в ТГФ) последовательно добавляли к раствору 2-бром-1-(2-(триизопропилсилилокси)фенил)этилнитрата (2 г, 4,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) при минус 78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением (Е)-2-(2-(3-бром-5-морфолинофенилтио)винил)фенола (0,47 г, выход 25%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 394,87 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈BrNO₂S.



Соединение 113

Стадия 5 (см. схему G, стадия 12a): Синтез (E)-2-(2-((3-(2-аминопиридин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)винил)фенола.

Окисление с помощью mCPBA осуществляли так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением (E)-2-(2-(3-бром-5-морфолинофенилсульфонил)винил)фенола (270 мг, выход 55%). ЖХ-МС: 426,29 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈BrNO₄S. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 7,83 (д, J=15,2 Гц, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,14 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 3,88 (м, 4H), 3,24 (м, 4H).

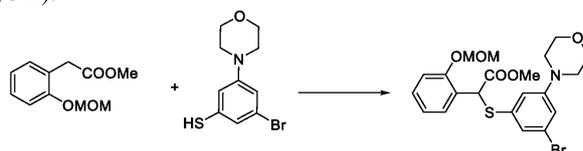
Стадия 6 (см. схему G, стадия 4с): Смесь (E)-2-(2-(3-бром-5-морфолинофенилсульфонил)винил)фенола (270 мг, 0,64 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амина (282 мг, 1,28 ммоль), K₂CO₃ (176 мг, 1,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50:1) с получением (E)-2-(2-((3-(2-аминопиридин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)винил)фенола (120 мг, выход 43%). ИЭР-МС⁺: 439,1 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 10,46 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 7,79 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,41-7,65 (м, 4H), 7,29 (м, 2H), 6,90 (м, 3H), 6,84 (м, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,28 (м, 4H).

Пример 16. 5-(3-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (соединение 119).



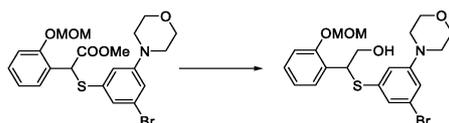
Стадия 1 (см. схему H, стадия 21): Синтез метил-2-(2-(метоксиметокси)фенил)ацетата.

Концентрированную H₂SO₄ (1,32 мл) добавляли к раствору 2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (10 г, 65,8 ммоль) в метаноле (132 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли, а остаток выливали в ледяную воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного сложного метилового эфира (12,9 г, количественный выход). Часть неочищенного сложного эфира (3,6 г, 21,7 ммоль) растворяли в ацетоне (15 мл). Добавляли карбонат калия (12 г, 87,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли MOMCl (10 мл, 0,13 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывали карбонат калия и промывали ацетоном. Фильтрат и промывочный раствор объединяли и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50:1) с получением метил-2-(2-(метоксиметокси)фенил)ацетата (2,8 г, выход 62%). C₁₁H₁₄O₄. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,23 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,45 (с, 3H).



Стадия 2 (см. схему H, стадия 22): Синтез метил-2-(3-бром-5-морфолинофенилтио)-2-(2-(метоксиметокси)фенил)ацетата.

Раствор метил-2-(2-(метоксиметокси)фенил)ацетата (1,73 г, 8,2 ммоль), 3-бром-5-морфолинобензолтиола (4,5 г, 16,4 ммоль), карбоната калия (1,36 г, 9,9 ммоль) и p-Bu₄NHSO₄ (0,56 г, 1,6 ммоль) в ДМСО (30 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере O₂. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением метил-2-((3-бром-5-морфолинофенил)тио)-2-(2-(метоксиметокси)фенил)ацетата (2,6 г, выход 66%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 484,21 (M+H)⁺, C₂₁H₂₄BrNO₅S.

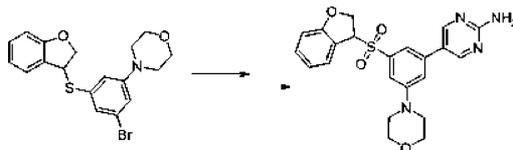


Стадия 3 (см. схему Н, стадия 23): Синтез 2-(3-бром-5-морфолинофенилтио)-2-(2-(метоксиметокси)фенил)этанол LiAlH_4 (410 мг, 10,8 ммоль) по частям добавляли к раствору полученного метил-2-((3-бром-5-морфолинофенил)тио)-2-(2-(метоксиметокси)фенил)ацетата (2,6 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Смесь медленно выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением 2-(3-бром-5-морфолинофенилтио)-2-(2-(метоксиметокси)фенил)этанол (1,1 г, выход 45%). ЖХ-МС: $455,77$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,30 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,85 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,78 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,06 (м, 4H).



Стадия 4 (см. схему Н, стадия 24): Синтез 4-(3-бром-5-(2,3-дигидробензофуран-3-илтио)фенил)морфолина.

6 н. раствор HCl /диоксан (5 мл) добавляли к раствору 2-(3-бром-5-морфолинофенилтио)-2-(2-(метоксиметокси)фенил)этанол (1,1 г, 2,4 ммоль) в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением аналога фенола (1,02 г, количественный выход). Полученный аналог фенола (1 г, 2,4 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и добавляли к раствору трифенилфосфина (640 мг, 2,4 ммоль) и DEAD (425 мг, 2,4 ммоль) в толуоле (5 мл) при 0°C . Затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1) с получением 4-(3-бром-5-(2,3-дигидробензофуран-3-илтио)фенил)морфолина (630 мг, выход 67%). ЖХ-МС: $393,98$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,27 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (м, 2H), 6,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 3,81 (м, 4H), 3,07 (м, 4H).



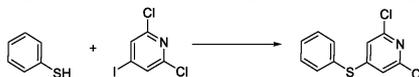
Соединение 119

Стадия 5 (см. схему Н, стадия 12а): Синтез 5-(3-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амина

В результате окисления 4-(3-бром-5-(2,3-дигидробензофуран-3-илтио)фенил)морфолина с помощью $m\text{CPBA}$, как показано в примере 11 для соединения 52, получали 4-(3-бром-5-(2,3-дигидробензофуран-3-илсульфонил)фенил)морфолин (500 мг, выход 46%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: $426,37$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$.

Стадия 6 (см. схему Н, стадия 4с): В результате реакции Сузуки между 4-(3-бром-5-(2,3-дигидробензофуран-3-илсульфонил)фенил)морфолином (500 мг, 1,2 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (287 мг, 1,3 ммоль), как описано в примере 11 для соединения 52, получали 5-(3-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин (139 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС $^+$: $439,10$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 8,54 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,97 (м, 2H), 6,92 (с, 2H), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,50 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 3,18 (м, 4H).

Пример 17. 5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиримидин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 115).



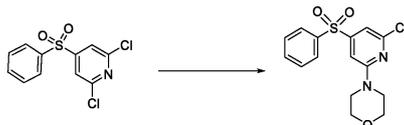
Стадия 1 (см. схему I, стадия 25): Синтез 2,6-дихлор-4-(фенилтио)пиридина $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 г, 0,18 ммоль) добавляли к смеси 2,6-дихлор-4-йодпиридина (1 г, 3,66 ммоль), тиофенола (0,44 г, 4,03 ммоль),

Хантфос (0,21 г, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,94 г, 7,32 ммоль) в диоксане (20 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 2,6-дихлор-4-(фенилтио)пиридина (0,78 г, выход 83%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 256,16 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NS.



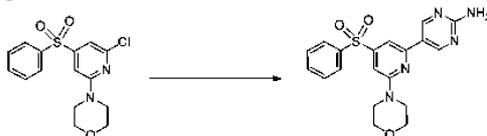
Стадия 2 (см. схему I, стадия 12а): Синтез 2,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридина.

В результате окисления 2,6-дихлор-4-(фенилтио)пиридина с помощью mCPBA, как описано в примере 11 для соединения 52, получали 2,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридин (0,69 г, выход 90%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 287,98 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NO₂S.



Стадия 3 (см. схему I, стадия 26): Синтез 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина.

Раствор 2,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридина (0,69 г, 2,40 ммоль), морфолина (0,23 г, 2,64 ммоль) и DIPEA (0,40 г, 3,13 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=60:1) с получением 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (700 мг, выход 86%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 339,74 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₃S.



Соединение 115

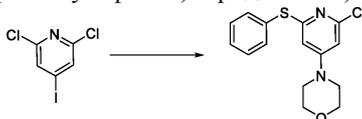
Стадия 4 (см. схему I, стадия 4с): Синтез 5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амина.

В результате сочетания Сузуки между 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолином (338 мг, 1 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (442 мг, 2 ммоль), как описано в примере 11 для соединения 52, получали 5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (220 мг, выход 55%). ИЭР-МС⁺: 398,27 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,94 (с, 2H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,11 (с, 3H), 3,70 (м, 4H), 3,60 (м, 4H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 115, и как описано на схеме I:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
150	425,9 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) 8,92 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,11 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 7,67 – 7,61 (м, 2H), 7,50 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 2H), 4,31 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 4,04 (тд, J = 6,5, 3,4 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 12,8, 3,5 Гц, 1H), 3,61 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,16 (д, J = 6,4 Гц, 3H).
151	423,9 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ 8,92 (с, 2H), 8,10 (м, 2H), 7,72(м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,51 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 2H), 7,00 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,45 (дк, J = 4,1, 2,1 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 3,05 (дд, J = 12,5, 2,7 Гц, 2H), 1,83 (дд, J = 8,4, 4,3 Гц, 2H), 1,73 (к, J = 7,2, 6,4 Гц, 2H).

Пример 18. 5-(4-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 117).

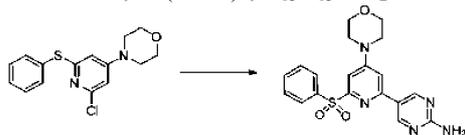


Стадия 1 (см. схему J, стадия 27): Синтез 4-(2-хлор-6-(фенилтио)пиридин-4-ил)морфолина.

Pd₂(dba)₃ (872 мг, 0,95 ммоль) добавляли к смеси 2,6-дихлор-4-йодпиридина (2 г, 7,32 ммоль), морфолина (764 мг, 8,78 ммоль), Хантфос (550 мг, 0,95 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,1 г, 9,52 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные

органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением 4-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)морфолина (1,19 г, выход 70%). ЖХ-МС: 234,81 (M+H)⁺, C₉H₁₀Cl₂N₂O. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 6,60 (с, 2H), 3,82 (т, J=5,0 Гц, 4H), 3,31 (м, J=5,0 Гц, 4H).

Стадия 2 (см. схему J, стадия 28): Смесь 4-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)морфолина (1,1 г, 4,74 ммоль), 1,2-дифенилдисульфана (0,62 г, 2,84 ммоль) и гидроксида натрия (0,28 г, 7,11 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением 4-(2-хлор-6-(фенилтио)пиридин-4-ил)морфолина (1,12 г, выход 77%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 306,98 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₂S.



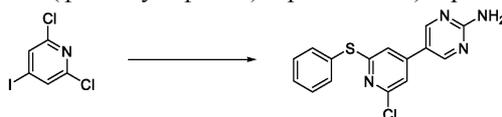
Соединение 117

Стадия 3 (см. схему J, стадия 12a): 5-(4-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

В результате окисления 4-(2-хлор-6-(фенилтио)пиридин-4-ил)морфолина, как описано в примере 51, получали 4-(2-хлор-6-(фенилсульфонил)пиридин-4-ил)морфолин (640 мг, выход 58%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 338,91 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₃S.

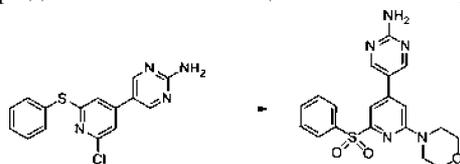
Стадия 4 (см. схему J, стадия 4c): По реакции сочетания Сузуки, 4-(2-хлор-6-(фенилсульфонил)пиридин-4-ил)морфолин (600 мг, 1,78 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (432 мг, 1,95 ммоль), K₂CO₃ (490 мг, 3,55 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (145 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при 95°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1) и промывали смесью дихлорметан/метанол (50:1, 10 мл) с получением 5-(4-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (132 мг, выход 19%). ИЭР-МС⁺: 397,96 (M+H). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,81 (с, 2H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,51 (м, 4H).

Пример 19. 5-(2-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин (соединение 118).



Стадия 1: Синтез 5-(2-хлор-6-(фенилтио)пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин: Сочетание Сузуки на палладии, между 2,6-дихлор-4-йодпиридином (1 г, 3,66 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (0,97 г, 4,40 ммоль) проводили так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 5-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)пиримидин-2-амин (700 мг, выход 80%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 240,98 (M+H)⁺, C₉H₆Cl₂N₄.

Стадия 2 (см. схему K, стадия 29): Смесь полученного 5-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)пиримидин-2-амин (0,7 г, 2,92 ммоль), тиофенол (321 мг, 2,92 ммоль) и карбоната калия (483 мг, 3,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 60:1) с получением 5-(2-хлор-6-(фенилтио)пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин (0,75 г, выход 82%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 314,99 (M+H)⁺, C₁₅H₁₁ClN₄S.



Соединение 118

Стадия 3 (см. схему К, стадия 12а): 5-(2-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиримидин-4-ил)пиримидин-2-амин.

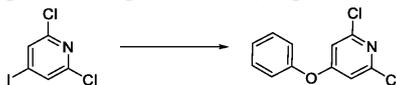
В результате окисления 5-(2-хлор-6-(фенилтио)пиримидин-4-ил)пиримидин-2-амина (0,75 г, 2,39 ммоль) с помощью mCPBA, как описано в примере 11 для соединения 52, получали 5-(2-хлор-6-(фенилсульфонил)пиримидин-4-ил)пиримидин-2-амин (0,25 г, выход 30%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 346,97 (M+H)⁺, C₁₅H₁₁ClN₄O₂S.

Стадия 4 (см. схему К, стадия 26): Реакцию S_NAr 5-(2-хлор-6-(фенилсульфонил)пиримидин-4-ил)пиримидин-2-амина (200 мг, 0,58 ммоль) с морфолином (503 мг, 5,8 ммоль) проводили так, как описано для соединения 115, с получением 5-(2-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиримидин-4-ил)пиримидин-2-амина (37 мг, выход 16%). ИЭР-МС⁺: 398,07 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,78 (с, 2H), 7,99 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,63 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,14 (с, 2H), 3,64 (м, 4H), 3,50 (м, 4H).

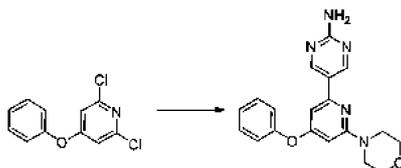
Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 118, и как описано на схеме К:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
139	432,1 (M+H)	(CDCl ₃ +MeOD, 400 МГц) δ: 8,86 (с, 2H), 8,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,53 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,87 (м, 4H), 3,67 (м, 4H).
144	464,9 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ 8,12 (с, 1H), 8,08 – 8,02 (м, 2H), 7,79 – 7,70 (м, 1H), 7,70 – 7,61 (м, 2H), 7,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 3,68 (дд, J = 5,9, 3,9 Гц, 4H), 3,55 (дд, J = 5,8, 3,9 Гц, 4H).
145	439,9 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ 10,76 (с, 1H), 9,29 (с, 2H), 8,21 – 8,08 (м, 2H), 7,79 – 7,69 (м, 2H), 7,69 – 7,62 (м, 2H), 7,24 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 5,9, 3,7 Гц, 4H), 3,64 (дд, J = 5,7, 3,8 Гц, 4H), 2,23 (с, 3H).
146	438,0 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 500 МГц) δ 9,06 – 8,91 (м, 2H), 8,13 – 8,06 (м, 2H), 7,82 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,77 – 7,69 (м, 1H), 7,69 – 7,60 (м, 2H), 7,53 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,71 (дд, J = 5,9, 3,9 Гц, 4H), 3,60 (дд, J = 5,8, 3,9 Гц, 4H), 2,77 (тт, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 0,69 (тт, J = 7,0, 4,7 Гц, 2H), 0,53 – 0,47 (м, 2H).

Пример 20. 5-(6-морфолино-4-феноксипиримидин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 120).



Стадия 1 (см. схему L, стадия 30): Синтез 2,6-дихлор-4-феноксипиридина Смесь 2,6-дихлор-4-йодпиридина (600 мг, 2,20 ммоль), фенола (207 мг, 2,20 ммоль) и карбоната калия (455 мг, 3,30 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 2,6-дихлор-4-феноксипиридина (210 мг, выход 40%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 239,86 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NO.



Соединение 120

Стадия 2 (см. схему L, стадия 26): Реакцию S_NAr 2,6-дихлор-4-феноксипиридина (200 мг, 0,84 ммоль) и морфолина (218 мг, 2,51 ммоль) проводили так, как описано в примере 17 для соединения 115, с получением 4-(6-хлор-4-феноксипиримидин-2-ил)морфолина (180 мг, выход 74%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 290,75 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₂.

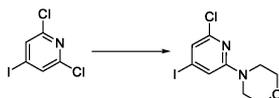
Стадия 3 (см. схему L, стадия 4с): Смесь 4-(6-хлор-4-феноксипиримидин-2-ил)морфолина (180 мг, 0,62 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амина (151 мг, 0,68 ммоль), K₂CO₃ (171 мг, 1,24 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (51 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением 5-(6-морфолино-4-феноксипиримидин-2-ил)пиримидин-2-амина (150 мг, выход 69%). ИЭР-МС⁺: 350,2 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,81 (с, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 6,97 (с, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,43 (м, 4H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения

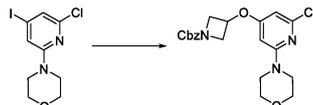
120, и как описано на схеме L:

№ соединения	МС	¹ Н ЯМР
128	451,52 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,86 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,00 (с, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,69 (м, 4H), 3,49 (м, 4H).
130	343,8 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ 8,87 (с, 2H), 6,88 (с, 2H), 6,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,23 (тт, J = 4,7, 2,0 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 10,2, 4,5 Гц, 1H), 3,84 (тд, J = 8,2, 7,0 Гц, 1H), 3,80 – 3,73 (м, 2H), 3,70 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,49 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 2,27 (дтд, J = 13,5, 8,3, 6,3 Гц, 1H), 1,99 – 1,91 (м, 1H).
132	451,52 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,86 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,00 (с, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,69 (м, 4H), 3,49 (м, 4H).
134	384,2 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,85 (с, 2H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,86 (ш, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,52 (м, 4H).
135	380,3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,83 (с, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,07 – 6,94 (м, 2H), 6,51 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,82 (д, J = 4,8 Гц, 7H), 3,51 (т, J = 4,9 Гц, 4H).
136	434,3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,84 (с, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,49 (ш, 2H), 3,82 (м, 4H), 3,53 (м, 4H).
137	364,3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,84 (с, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,71 (ш, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,50 (м, 4H), 2,21 (с, 3H).
138	396,1 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,89 (с, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,51 (ш, 2H), 3,85 (м, 4H), 3,62 (м, 4H).

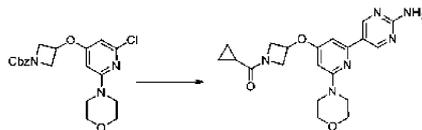
Пример 21. (3-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанол (соединение 129).



Стадия 1 (см. схему L, стадия 26): Синтез 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина Раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридина (3 г, 11,0 ммоль), морфолина (1,05 г, 12,1 ммоль) и DIPEA (1,86 г, 14,3 ммоль) в диоксане (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30:1) с получением 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина (2,5 г, выход 70%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 324,73 (M+H)⁺, C₉H₁₀ClIN₂O.



Стадия 2 (см. схему L, стадия 30): Синтез бензил-3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата tBuOK (340 мг, 3,04 ммоль) добавляли к раствору бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,42 ммоль) в ДМСО (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолин (650 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1) с получением бензил-3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата (280 мг, выход 35%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 403,93 (M+H)⁺, C₂₀H₂₂ClN₃O₄.



Соединение 129

Стадия 3 (см. схему L, стадия 4с): Синтез бензил-3-(2-(2-(трет-бутоксикарбониламино)пиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата.

Смесь бензил-3-(2-хлор-6-морфолинопиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата (280 мг, 0,70 ммоль), смеси трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-илкарбамата и

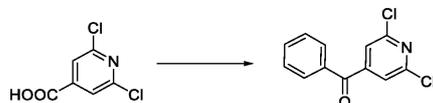
его ди-Вос аналога (354 мг, ~1,04 ммоль), K_2CO_3 (194 мг, 1,40 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (58 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали при $95^\circ C$ в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением 3-(2-(2-(трет-бутоксикарбониламино)пиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилата (50 мг) и его ди-Вос аналога (210 мг). Соединения подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 3-(2-(2-(трет-бутоксикарбониламино)пиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-илокси)азетидин-1-карбоксилат - $562,2 (M+H)^+$, $C_{29}H_{34}N_6O_6$; бензил-3-((2-(2-(ди-Вос-амино)пиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат - $662,2 (M+H)^+$, $C_{34}H_{42}N_6O_8$.

Стадия 4 (см. схему L, стадия 31): Раствор бензил-3-((2-(2-(ди-Вос-амино)пиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (20 мл) гидрировали в присутствии Pd/C в течение ночи. Pd/C отфильтровывали, а фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 30:1) с получением свободного амина (30 мг, выход 18%).

Стадия 5 (см. схему L, стадия 6): Полученный свободный амин (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и охлаждали до $0^\circ C$. Последовательно добавляли ТЭА (0,02 мл, 0,14 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (12 мг, 0,11 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток очищали препаративной ТСХ с получением циклопропил-(3-((2-(2-(ди-Вос-амино)пиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанона (30 мг, выход 89%), который растворяли в дихлорметане (3 мл) и обрабатывали ТФК (0,5 мл) в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением (3-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанона-ТФК (20 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 396,95 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ : 8,86 (с, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,06 (м, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,55 (м, 4H), 1,41 (м, 1H), 0,99 (м, 2H), 0,77 (м, 2H).

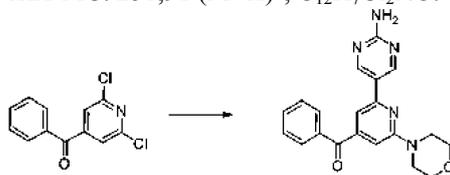
Пример 22. (2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(фенил)метанон (соединение 122).



Стадия 1 (см. схему M, стадия 32): Синтез (2,6-дихлорпиридин-4-ил)(фенил)метанона.

CDI (3,44 г, 21,2 ммоль) добавляли к суспензии 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (3,6 г, 18,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Раствор перемешивали в течение 2,5 часа при комнатной температуре. Добавляли N,O-диметилгидроксиламин.HCl (2,74 г, 28,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором NaOH (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением 2,6-дихлор-N-метокси-N-метилизоникотинамида, 1 (3,8 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: $235,10 (M+H)^+$, $C_8H_8Cl_2N_2O_2$.

Стадия 3 (см. схему M, стадия 33): Фенилмагнийбромид (24,4 мл, 24,4 ммоль, 1M в ТГФ) по каплям добавляли в раствор 2,6-дихлор-N-метокси-N-метилизоникотинамида (3,8 г, 16,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) при $0^\circ C$ в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением (2,6-дихлорпиридин-4-ил)(фенил)метанона (3,8 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: $251,91 (M+H)^+$, $C_{12}H_7Cl_2NO$.



Соединение 122

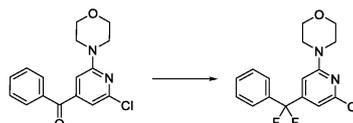
Стадия 2 (см. схему М, стадия 26): Реакцию SNAg (2,6-дихлорпиридин-4-ил)(фенил)метанона (3,8 г, 15,1 ммоль) и морфолина (5,2 г, 59,8 ммоль) с DIPEA (7,7 г, 60,1 ммоль) проводили так, как описано в примере 17 для соединения 115, с получением (2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)(фенил)метанона (4,3 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 303,26 (M+H)⁺, C₁₆H₁₅ClN₂O₂.

Стадия 3 (см. схему М, стадия 4с): Сочетание Сузуки (2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)(фенил)метанона (500 мг, 1,66 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (360 мг, 1,66 ммоль) проводили так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением (2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(фенил)метанона (250 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 362,61 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,92 (с, 2H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,72 (м, 4H), 3,57 (м, 4H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 122, и как описано на схеме М:

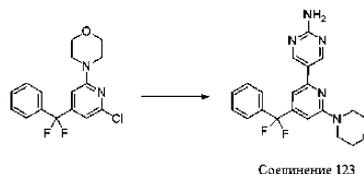
№ соединения	МС	¹ H ЯМР
131	370,2 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,94 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,41 (ш, 2H), 4,07 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,05 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,86 (м, 4H), 3,65 (м, 4H), 3,57 (м, 2H), 3,41 (м, 1H), 1,85 (м, 4H).
133	391,91 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,92 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,07 – 3,99 (м, 2H), 3,86 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,80 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 3,63 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,35 (тд, J = 11,2, 4,7 Гц, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,00 (м, 2H).
149	356,3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,96 (с, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,10 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 4,03 – 3,89 (м, 4H), 3,87 (т, J = 5,0 Гц, 4H), 3,66 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 2,36 – 2,20 (м, 2H).

Пример 23. 5-(4-(Дифтор(фенил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 123).



Стадия 1 (см. схему М, стадия 34): Синтез 4-(6-хлор-4-(дифтор(фенил)метил)пиридин-2-ил)морфолина.

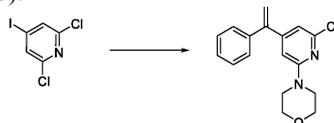
DAST (1,07 г, 6,64 ммоль) добавляли к раствору (2-хлор-6-морфолинопиридин-4-ил)(фенил)метанона (0,5 г, 1,66 ммоль, способ получения описан в примере 22 для соединения 122) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор медленно выливали в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50:1) с получением 4-(6-хлор-4-(дифтор(фенил)метил)пиридин-2-ил)морфолина (80 мг, выход 15%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 324,89 (M+H)⁺, C₁₆H₁₅ClF₂N₂O.



Стадия 2 (см. схему М, стадия 4с): Синтез 5-(4-(дифтор(фенил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин.

Смесь 4-(6-хлор-4-(дифтор(фенил)метил)пиридин-2-ил)морфолина (80 мг, 0,25 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (110 мг, 0,49 ммоль), K₂CO₃ (103 мг, 0,74 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) приводили во взаимодействие и выделяли продукт так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 5-(4-(дифтор(фенил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (69 мг, выход 73%). ИЭР-МС⁺: 384,2 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,92 (с, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 3,71 (м, 4H), 3,55 (м, 4H).

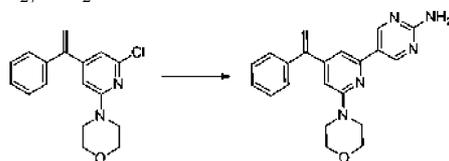
Пример 24. 5-(6-морфолино-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин: 2,6-дихлор-4-(1-фенилвинил)пиридин (соединение 126).



Стадия 1 (см. схему N, стадия 35): Смесь 2,6-дихлор-4-йодпиридина (5 г, 18,2 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,6 г, 21,9 ммоль), KOAc (3,6 г, 36,5 ммоль) и Pd(PPh₃)Cl₂ (0,5 г, 0,73 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 200:1) с получением 2,6-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3,6 г, выход 72%).

Стадия 2 (см. схему N, стадия 4с): Смесь (1-бромвинил)бензола (0,73 мг, 4,01 ммоль), 2,6-дихлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,1 г, 4,03 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (68 мг, 0,08 ммоль) и карбоната калия (1,1 г, 8,0 ммоль) в смеси диоксан/вода (9 мл/3 мл) обрабатывали и выделяли продукт так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 2,6-дихлор-4-(1-фенилвинил)пиридина (705 мг, выход 71%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 249,99 (M+H)⁺, C₁₃H₉Cl₂N.

Стадия 3 (см. схему I, стадия 26): Раствор 2,6-дихлор-4-(1-фенилвинил)пиридина (700 мг, 2,81 ммоль), морфолина (490 мг, 5,63 ммоль) и DIPEA (471 мг, 3,65 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) обрабатывали и выделяли продукт так, как описано в примере 17 для соединения 115, с получением 4-(6-хлор-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)морфолина (530 мг, выход 63%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 301,22 (M+H)⁺, C₁₇H₂₇ClN₂O.



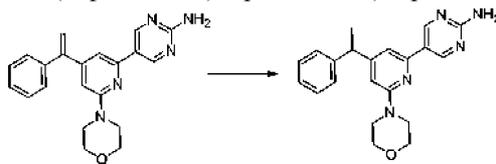
Соединение 126

Стадия 4 (см. схему N, стадия 4C): Смесь 2,6-дихлор-4-(1-фенилвинил)пиридина (200 мг, 0,67 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (300 мг, 1,36 ммоль) подвергали сочетанию Сузуки, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 5-(6-морфолино-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (98 мг, выход 41%). ИЭР-МС⁺: 360,2 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,94 (с, 2H), 7,35 (м, 5H), 6,92 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,10 (ш, 2H), 5,62 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,58 (м, 4H).

Следующее соединение получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 126, и как описано на схеме N:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
124	348,2 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,84 (с, 2H), 7,31 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,70 (м, 4H), 3,47 (м, 4H).

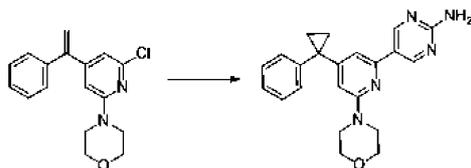
Пример 25. 5-(6-морфолино-4-(1-фенилэтил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 125).



Соединение 125

(См. схему L, стадия 31): Смесь 5-(6-морфолино-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,07 ммоль) и Pd/C (5 мг) в метаноле (5 мл) гидрировали в течение 1 часа при комнатной температуре и 1 атм. H₂. Pd/C отфильтровывали и промывали метанолом (3 мл). Фильтрат и промывочный раствор объединяли и концентрировали in vacuo с получением 5-(6-морфолино-4-(1-фенилэтил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (19 мг, выход 76%). ИЭР-МС⁺: 362,04 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,96 (с, 2H), 7,32 (м, 5H), 6,87 (ш, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,56 (м, 4H), 1,65 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 26. 5-(6-морфолино-4-(1-фенилциклопропил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 127).



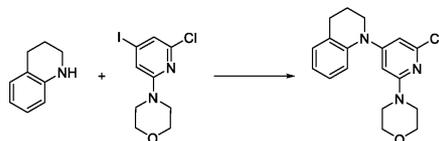
Соединение 127

Стадия 1 (см. схему N, стадия 36): Гидрид натрия (62 мг, 60% в минеральном масле, 1,55 ммоль) по

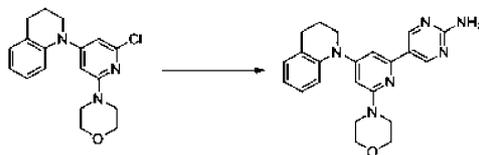
частям добавляли к раствору йодида триметилсульфоксония (341 мг, 1,55 ммоль) в ДМСО (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли раствор 4-(6-хлор-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)морфолина (310 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50:1) с получением 4-(6-хлор-4-(1-фенилциклопропил)пиридин-2-ил)морфолина (184 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 315,04 (M+H)⁺, C₁₈H₁₉ClN₂O.

Стадия 2 (см. схему N, стадия 4с): Смесь 4-(6-хлор-4-(1-фенилциклопропил)пиридин-2-ил)морфолина (184 мг, 0,59 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (259 мг, 1,17 ммоль) подвергали сочетанию Сузуки, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 5-(6-морфолино-4-(1-фенилциклопропил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (130 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС⁺: 374,08 (M+H). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,83 (с, 2H), 7,31 (м, 4H), 7,24 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,42 (м, 4H), 1,38 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Пример 27. 5-(4-(3,4-Дигидрохинолин-1(2H)-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 140).



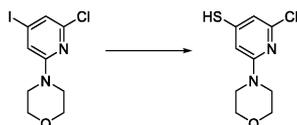
Стадия 1 (см. схему O, стадия 37): Смесь 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (133 мг, 1 ммоль), 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина (324 мг, 1 ммоль), BESTAP (62 мг, 0,1 ммоль), t-BuONa (192 мг, 2 ммоль) и Pd₂dba₃ (91,6 мг, 0,1 ммоль) в толуоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-(6-хлор-4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)морфолина (57 мг, выход 17%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 300,28 (M+H)⁺, C₁₈H₂₀ClN₃O.



Соединение 140

Стадия 2 (см. схему N, стадия 4с): Синтез 4-(6-амино-4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)морфолина. Смесь 4-(6-хлор-4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)морфолина (55 мг, 0,17 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (74 мг, 0,33 ммоль), Na₂CO₃ (71 мг, 0,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (27 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением 4-(6-амино-4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)морфолина (11 мг, выход 81%). ИЭР-МС⁺: 389,1 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 8,84 (с, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,37 (ш, 2H), 3,84 (м, 4H), 3,69 (м, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,02 (м, 2H).

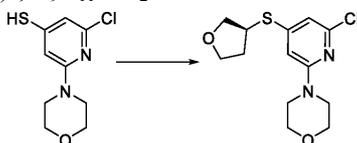
Пример 28. 5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 142a).



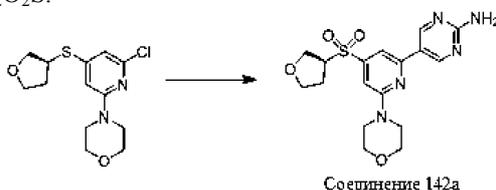
Стадия 1 (см. схему Q, стадия 8): Синтез 2-хлор-6-морфолинопиридин-4-тиола: Смесь 4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина (0,55 г, 2 ммоль), BnSH (0,25 г, 2 ммоль) и карбоната калия (0,41 г, 3 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 55°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 4-(4-(бензилтио)-6-

хлорпиридин-2-ил)морфолина (310 мг, выход 58%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 321,21 (M+H)⁺, C₁₆H₁₇ClN₂OS.

Стадия 2 (см. схему Q, стадия 10): Удаление защитной бензильной группы с помощью AlCl₃ осуществляли так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением 2-хлор-6-морфолинопиридин-4-тиола (150 мг, выход 75%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 179,84 (M+H)⁺, C₉H₁₁ClN₂OS.



Стадия 3 (см. схему Q, стадия 11b): Синтез (S)-4-(6-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илтио)пиридин-2-ил)морфолина: Смесь 2-хлор-6-морфолинопиридин-4-тиола (195 мг, 0,85 ммоль), (R)-3-бромтетрагидрофурана (375 мг, 2,5 ммоль) и CsCO₃ (1,1 г, 3,39 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) нагревали при 60°C в течение ночи в защитной атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением (S)-4-(6-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илтио)пиридин-2-ил)морфолина (130 мг, выход 51%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 301,23 (M+H)⁺, C₁₃H₁₇ClN₂O₂S.



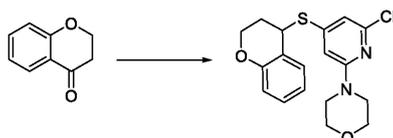
Стадия 4 (см. схему Q, стадия 12a): Синтез (S)-5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин: Окисление (S)-4-(6-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илтио)пиридин-2-ил)морфолина с помощью mCPBA осуществляли так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением (S)-4-(6-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (70 мг, выход 49%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 333,18 (M+H)⁺, C₁₃H₁₇ClN₂O₄S.

Стадия 5 (см. схему Q, стадия 4c): Сочетание (S)-4-(6-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (70 мг, 0,21 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (70 мг, 0,32 ммоль) осуществляли так, как описано в примере 11 для соединения 52, с получением (S)-5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединения 142a) (13 мг, выход 16%). ИЭР-МС⁺: 392,2 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,97 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,12 (ш, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,63 (м, 4H), 2,17 (м, 3H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 142a, и как описано на схеме Q:

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
142b	392,4 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,97 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,11 (ш, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,67 (м, 1H), 3,64 (м, 4H), 2,17 (м, 2H).
148	406,2 (M+H)	(DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ: 8,96 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,13 (ш, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,72 (м, 4H), 3,62 (м, 4H), 3,27 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,64 (м, 2H).

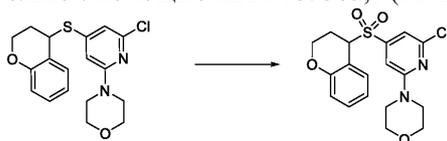
Пример 29. 5-(4-(хроман-4-илсульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 143).



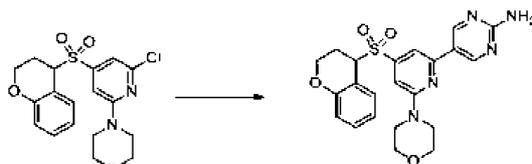
Стадия 1: Синтез (6-хлор-4-(хроман-4-илтио)пиридин-2-ил)морфолина: ВНЗ.SMe₂ (50 мл, 0,5 моль, 10 М) по каплям добавляли к раствору хроман-4-она (10 г, 67,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакцию гасили метанолом (10 мл) и концентрировали. Остаток выпаривали вместе с ДХМ (100 мл×3) с получением хроман-4-ола (11 г, количественный выход) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Полученный спирт (3 г, 20,0 ммоль) растворяли в тионилхлориде (10 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли in vacuo и дважды выпаривали вместе с дихлорметаном с получением 4-хлорхромана (3,3 г, 20,0 ммоль),

который использовали в неочищенном виде для следующей реакции. Во второй колбе растворяли хлор-6-морфолинопиридин-4-тиол (4,6 г, 20,0 ммоль, способ получения описан в примере 28, соединение 142a) в ДМФА (20 мл) и добавляли к раствору NaH (1,2 мг, 30,0 ммоль, чистота 60% в минеральном масле) в ДМФА (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при 0°C и добавляли раствор полученного хлорида в ДМФА (3 мл), затем добавляли KI (100 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 30:1 до 15:1) с получением 4-(6-хлор-4-(хроман-4-илтио)пиридин-2-ил)морфолина (5,33 г, выход 74%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 363,1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₉ClN₂O₂S.



Стадия 2: Синтез 4-(6-хлор-4-(хроман-4-илсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина: mCPBA (11,9 г, 58,8 ммоль, чистота 70%) по частям добавляли к раствору соединения 13 (5,33 г, 14,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (15 г, 58,8 ммоль) и перемешивали смесь еще 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (100 мл×2), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением 4-(6-хлор-4-(хроман-4-илсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (4,3 г, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 395,7 (M+H)⁺, C₁₈H₁₉ClN₂O₄S.



Соединение 143

Стадия 3: Смесь 4-(6-хлор-4-(хроман-4-илсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (4,3 г, 10,9 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (3,6 г, 16,4 ммоль), K₂CO₃ (3 г, 21,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,89 г, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт последовательно промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (30 мл×2; 2:1) и ДХМ (10 мл×3). Неочищенное соединение 143 повторно растворяли в 10% смеси метанол/дихлорметан и добавляли 1 мас./мас. эквивалент реагента Silica Thiol MS001 (Shanghai Chiral Chemistry Co., Ltd), и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Silica Thiol MS001 отфильтровывали и промывали 10% смесью метанол/дихлорметан. Объединенный фильтрат и промывочный раствор выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 143 (3,7 г, выход 75%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХ-МС: 454,4 (M+H)⁺, C₂₂H₂₃N₅O₄S. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,96 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,72 (м, 4H), 3,62 (м, 4H), 2,14 (м, 2H).

Пример 30. Энантиомерное разделение 5-(4-(хроман-4-илсульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин (соединения 143).

Рацемат соединения 143 разделяли на 2 отдельных энантиомера с помощью хиральной СЖХ. Рацемат соединения 143 (1,3 г) растворяли в 60 мл смеси IPA/DMCO и вводили аликвотами по 1,1 мл (0,024 г на один ввод пробы). Материал разделяли на колонке Regis IA (5 мкм, 250×21,1 мм), используя 40/60 смесь IPA/CO₂ со скоростью потока 32 мл/мин. IPA и 80 г/мин. CO₂. Выделяли два пика. Растворитель удаляли при пониженном давлении при 40°C. Остаточный DMCO удаляли, добавляя небольшое количество воды, замораживая и лиофилизируя. Первая элюированная фракция, энантиомер 1, изображен произвольно как (S) (534 мг, оптическое вращение [α]₂₀=+104, c=0,1, DMCO). Вторая элюированная фракция, энантиомер 2, изображен произвольно как (R) (544 мг, оптическое вращение [α]₂₀=-112, c=0,1, DMCO).

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
(+)143	453,9 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ 8,95 (с, 2H), 7,49 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 8,6, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (с, 2H), 7,00 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 5,03 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,73 (дд, J = 5,7, 4,0 Гц, 4H), 3,61 (дд, J = 5,8, 3,9 Гц, 4H), 2,19 – 2,09 (м, 2H).
(-)143	453,9 (M+H)	(DMCO-d6, 500 МГц) δ 8,95 (с, 2H), 7,49 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 8,7, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (с, 2H), 7,00 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,93 (тд, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 5,03 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 4,34 (ддд, J = 11,1, 8,9, 5,8 Гц, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,73 (дд, J = 5,8, 4,0 Гц, 4H), 3,61 (т, J = 5,0 Гц, 4H), 2,16 (п, J = 4,5, 4,1 Гц, 2H).

Дополнительные соединения, входящие в объем формулы (I), могут быть получены способами, аналогичными тем, которые описаны в настоящем документе. Данные характеристик масс-спектрометрии (МС) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для соединений, описанных в настоящем документе, представлены в табл. А.

Таблица А

№ соединения	МС	¹ H ЯМР
116	438,97 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,47 (с, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,21 (ш, 2H), 4,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,88 (м, 4H), 3,25 (м, 6H).
141	390,1 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 8,87 (с, 2H), 7,17 (м, 1H), 6,82-6,91 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,48 (ш, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,54 (м, 4H), 2,36 (м, 1H), 2,13 (м, 1H).
147	440,3 (M+H)	(DMCO-d6, 400 МГц) δ: 8,93 (с, 2H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,66 (м, 1H), 4,99 (м, 1H), 4,77 (м, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,59 (м, 4H).

Биологический пример В-1.

Ингибирование Р1ЗК α .

Количественное определение превращения АТФ в АДФ как меры активности Р1ЗК б. Активный Р1ЗК б (Life Technologies), в присутствии или в отсутствие ингибитора Р1ЗК б, приводили во взаимодействие с Р1Р2:PS (Life Technologies), субстратом, специально оптимизированным для применения с киназами Р1З I класса, и сверххистым АТФ (Promega). Превращение АТФ в АДФ под действием Р1ЗК б измеряли по люминесцентному сигналу с помощью анализа активности киназы АДФ-Glo Promega. Анализ валидировали, используя опубликованные ингибиторы Р1ЗК α LY294002, PI-103, BYL719, GDC0198, а также контроль с носителем ДМСО.

Соединения получали в 100X конечной концентрации, используя 12-точечное 1:3 серийное разбавление в ДМСО, с контрольным образцом ДМСО в качестве 12^{ой} точки. Затем соединение разбавляли в растворе (25 мМ НЕРЕС рН 7,5, 1 мМ ЭГТК, 0,3% СНАПС) перед добавлением к Р1ЗК б. Активный Р1ЗК б, разбавленный до 0,24 нг/мкл (1,1 нМ) в растворе (50 мМ НЕРЕС рН 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК, 200 мМ NaCl, 0,03% СНАПС, 8 мМ ДТТ), инкубировали с соединением в течение 0 часов и 3 часов до начала реакции. 25 мкМ Р1Р2:PS и 60 мкМ АТФ разбавляли из исходного раствора в растворе (25 мМ НЕРЕС рН 7,5, 1 мМ ЭГТК, 0,3% СНАПС) и добавляли для инициации реакции Р1ЗК б. Время реакции составляло 30 минут. Превращение АТФ в АДФ измеряли подсчетом люминесценции на планшетридере DTX880 (Beckman Coulter). IC₅₀ соединений записывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. В качестве аналитического метода использовали подбор 4-параметрической кривой нелинейной регрессии с нижней подгонкой к валидированным эталонным контрольным образцам ингибиторов Р1ЗК α и без верхней подгонки (плавающее верхнее значение). Данные, полученные в описанном анализе, представлены в табл. 2.

Таблица 2

№ соединения	IC ₅₀ ПЗК _а (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ ПЗК _а (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ ПЗК _а (мкМ)
1	0,61	53	0,11	105	1,7
2	5,0	54	0,13	106	0,10
3	2,0	55	12	107	0,067
4	11	56	0,26	108	0,69
5	12	57 (в виде соли ТФК)	0,48	109	1,2
6	3,8	58	0,41	110	0,40
7	1,8	59 (в виде соли ТФК)	0,46	111	0,38
8	1,3	60	0,81	112	2,3
9	1,5	61	0,50	113	1,1
10	0,46	62	0,33	114	2,4
11	1,40	63	0,47	115	0,066
12	9,0	64	1,1	116	2,3
13	0,91	65	0,87	117	3,3
14	7,3	66	1,3	118	0,88
15	3,5	67	0,80	119	0,11
16	1,5	68	0,047	120	0,091
17	1,9	69	0,54	121	0,84
18	3,9	70	7,6	122	0,037
19	2,9	71	9,1	123	0,046
20	2,7	72	0,46	124	0,12
21	2,1	73	1,5	125	0,21
22	2,8	74	1,0	126	0,27
23	0,10	75	0,25	127	0,056
24	21	76	0,30	128	1,22
25	30	77	0,10	129	0,034
26	0,27	78	0,18	130	0,023
27	0,38	79	0,21	131	0,023
28	0,37	80	0,66	132	1,21
29	0,37	81	0,062	133	0,012
30	3,1	82	0,29	134	0,07
31	0,66	83	0,34	135	0,079
32	0,45	84	0,60	136	0,37
33	0,98	85	1,0	137	0,075
34	13	86	0,58	138	0,014
35	1,1	87	0,21	139	0,017
36	1,1	88	0,53	140	0,12
37	2,0	89	2,5	141	0,062
38	0,74	90	7,22	142a	0,0057
39	0,79	91	0,18	142b	0,0068
40	6,5	92	0,15	143	0,0017
41	0,53	93	0,088	(+) 143	0,0045
42	4,7	94	0,11	(-) 143	0,0010
43	11	95	0,12	144	0,39
44	13	96	1,4	145	0,39
45	5,9	97	0,51	146	0,37
46	19	98	12	147	0,0070
47 (в виде соли HCl)	1,2	99	4,3	148	0,0130
48 (в виде соли ТФК)	0,47	100	1,6	149	0,0140
49	0,49	101	0,88	150	0,45
50	0,28	102	0,54	151	0,83
51	0,12	103	0,68		
52	0,13	104	1,3		

Биологический пример В-2.

Протокол анализа mTog.

Субстрат получали в основном реакционном буфере (20 мМ Hepes (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ DTT, 1% ДМСО) и добавляли к раствору субстрата необходимые кофакторы. В раствор субстрата вводили киназу mTog и осторожно перемешивали раствор. Экспериментальные соединения растворяли в 100% ДМСО до определенной концентрации. Серийное разбавление осуществляли с помощью Integra Viaflo Assist в ДМСО. Соединения вводили в реакционную смесь киназы по акустической технологии (Echo550; нанолитровый диапазон) и инкубировали реакционную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем в реакционную смесь вводили 33P-АТФ (удельная активность 10 мКи/мкл) для инициации реакции. Реакционную смесь инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Радиоактивность считывали методом связывания с фильтром. Данные об активности киназы выражали в процентах остаточной активности киназы в экспериментальных образцах по сравнению с реакциями с носителем (диметилсульфоксидом). Получали значения IC₅₀ и строили кривые в программе Prism (программное обеспечение GraphPad). Данные, полученные в описанном анализе, представлены в табл. 3.

Биологический пример В-3.

Протокол pAKT.

Ингибирование каскада PI3K-AKT-mTOR измеряли посредством количественного измерения потерь (Ser-473) pAKT с помощью AlphaScreen (Perkin Elmer). Клетки B103 (нейробластомы крыс) высевали в среду, содержащую сыворотку (DMEM с высоким содержанием глюкозы (-феноловый красный) + 10% FBS + 2X Glutamax + 1 мМ пирувата натрия + 10 мМ HEPES + 1X заменимые аминокислоты + 1X пенициллин/стрептомицин) на обработанном 96-луночном планшете для тканевых культур и выращивали в течение 20 часов. Затем клетки выдерживали в среде без сыворотки (DMEM с высоким содержанием глюкозы (-феноловый красный) + 1X Glutamax + 1 мМ пирувата натрия + 1X пенициллин/стрептомицин) на 6 часов, после чего проводили 2-часовую предварительную обработку ингибиторами указанного каскада, включая референсный ингибитор LY294002. Указанные ингибиторы получали в 200X конечной концентрации, используя 6-точечное 1:3 серийное разбавление в ДМСО, с контрольным образцом ДМСО в качестве 7^{ой} точки. Затем ингибиторы разбавляли в экспериментальной среде (DMEM с высоким содержанием глюкозы (-феноловый красный) + 1X Glutamax + 1 мМ пирувата натрия + 1X пенициллин/стрептомицин + 25 мМ HEPES + 0,1% BSA) и объединяли с клетками в конечной концентрации 1X в 0,5% ДМСО. Затем клетки в течение 20 минут стимулировали инсулином (2,5 мкг/мл), активатором пути PI3K-AKT-mTOR и известным агонистом (Ser-473) pAKT. Клетки быстро лизировали в фирменном лизисном буфере Perkin Elmer и измеряли (Ser-473) pAKT и общую AKT в лизате с помощью AlphaScreen. В AlphaScreen донорные шарики были покрыты стрептавидином для улавливания одного из антител, которое является биотинилированным. Акцепторные шарики были покрыты белком А для иммобилизации другого антитела. В присутствии белка-мишени указанные два антитела обеспечивают сближение донорных и акцепторных шариков, создавая сигнал. Интенсивность испускания света прямо пропорциональна количеству белка-мишени, присутствующего в образце. Для каждого испытанного ингибитора: строили график отношения измеренного значения (Ser-473) pAKT/общая AKT в программе GraphPad Prism в виде 7-точечной, 4-параметрической кривой нелинейной регрессии с нижним значением, привязанным к нижнему значению эталонного контрольного образца, и неограниченным верхним значением, привязанным к ДМСО. Рассчитывали и записывали значения IC₅₀ (Ser-473) pAKT, и данные, полученные в описанном анализе, представлены в табл. 3.

Таблица 3

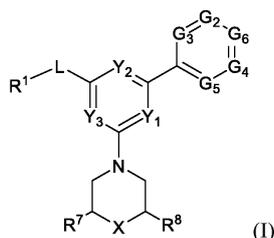
№ примера	pAKT (мкМ)	mTор (мкМ)
1	7,52	2,00
8	7,62	0,83
10	30,70	0,64
11	100,00	22,00
12	100,00	100,00
13	28,60	10,00
15	100,00	22,00
17	100,00	100,00
18	100,00	100,00
19	37,00	16,00
20	100,00	10,00
21	37,00	9,39
22	39,00	8,69
23	8,50	3,00
26	6,20	5,30
27	14,00	11,00
28	13,00	7,90
29	10,90	10,90
30	18,00	10,90
32	6,30	>33
35	23,49	12,20

38	9,11	3,60
39	9,90	4,80
41	0,86	4,27
47 (в виде соли HCl)	2,18	н.о.
48 (в виде соли ТФК)	>50	6,39
49	31,10	н.о.
50	>50	2,98
51	2,12	0,46
52	3,46	0,73
53	1,65	0,54
54	2,46	0,59
56	19,76	6,15
57 (в виде соли ТФК)	19,75	3,44
58	41,29	3,95
59 (в виде соли ТФК)	36,09	4,60
60	31,12	н.о.
62	6,47	1,87
63	3,71	н.о.
68	4,66	1,21
70	4,02	7,61
71	11,20	н.о.
72	9,13	н.о.
75	6,40	н.о.
76	5,64	н.о.
77	3,19	н.о.
78	4,52	н.о.
79	5,02	н.о.
81	26,40	н.о.
82	10,78	н.о.
83	8,47	н.о.
87	1,00	1,44
88	6,54	2,46
91	7,33	2,58
92	2,91	н.о.
93	5,44	0,87
94	19,84	н.о.
95	5,19	н.о.
96	1,06	н.о.
97	12,37	н.о.
100	48,20	н.о.
101	8,53	н.о.
102	6,79	н.о.
103	5,81	н.о.
106	4,10	1,46
107	3,70	4,33
108	4,72	н.о.
109	15,00	н.о.
110	8,70	9,90
111	14,50	5,40
112	22,30	н.о.
113	14,30	н.о.
114	15,30	н.о.
115	0,57	0,063
116	22,90	н.о.
117	17,30	н.о.
118	13,80	н.о.
119	4,00	4,70
120	0,64	0,48
122	0,48	0,51
123	0,46	0,56
124	0,89	н.о.
125	0,81	0,27
126	0,49	н.о.
127	0,38	0,13
129	3,46	2,95
130	0,75	1,75
131	0,56	0,59
133	0,40	0,44
134	0,38	0,45
135	1,62	0,70
136	1,51	2,06
137	0,45	0,37
138	0,19	1,10
139	0,016	н.о.
140	0,31	н.о.

н.о. = не определяли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m-C_{6-18}$ арил, $-CH=CH-C_{6-18}$ арил, $-(CR^cR^d)_n-(5-12-членный\ гетероарил)$, $-(CR^eR^f)_o-(3-10-членный\ гетероциклоалкил)$ или $-(CR^gR^h)_p-C_{3-6}$ циклоалкил;

m , n , o и p , каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h , каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_{1-4} алкил,

или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильное кольцо,

или R^a и R^b вместе образуют $=CH_2$ или $=O$;

каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, присутствующий в R^1 , является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x ;

где каждый заместитель R^x независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C_{1-2}$ -галогеналкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-2}$ галогеналкил, циано, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)NR^iR^j$, $-SO_2C_{1-4}$ алкил, $-SO_2NR^kR^l$, $-NR^qR^r$, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C(O)-C_{6-18}$ арил незамещенный или замещенный метилом или галогеном, $-CO_2C_{1-4}$ алкил, $-CO_2-C_{6-18}$ арил, $-C(O)CH_2-C_{6-18}$ арил незамещенный или замещенный метилом или галогеном, $-CH_2-C_{6-18}$ арил незамещенный или замещенный метилом или галогеном, или моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил незамещенный или замещенный метилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $-CO_2C_{1-4}$ алкилом;

где R^i , R^j , R^k и R^l , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH или $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил,

где R^q и R^r , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил-OH, $-C_{1-4}$ алкил-O- C_{1-4} алкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-CO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил;

L представляет собой $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-CF_2-$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^sR^t-$; где R^s и R^t каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} алкил;

X представляет собой O, S, NH, $N(CO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил) или CH_2 ;

Y_1 , Y_2 и Y_3 , каждый независимо, представляют собой CH или N; где не более одного из Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой N; причем если L отличен от $-S(O)_2-$, то каждый Y_2 и Y_3 представляет собой CH;

G_2 представляет собой N или CR^2 ;

G_3 представляет собой N или CR^3 ;

G_4 представляет собой N или CR^{4a} ;

G_5 представляет собой N или CR^5 ; и

G_6 представляет собой N или CR^6 ;

причем R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-2}$ галогеналкил, $-O-C_{1-2}$ галогеналкил или $-NR^uR^v$;

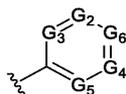
R^u представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^v представляет собой H, C_{1-4} алкил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил или $-C(O)NR^wR^y$;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v , является незамещенным или замещенным группой $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$,

R^w и R^y , каждый независимо, представляют собой H или C_{1-4} алкил;

где



не является незамещенным фенилом; и

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкил,

или R^7 и R^8 вместе образуют $-CH_2CH_2-$;

причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m-C_{6-18}$ арил.

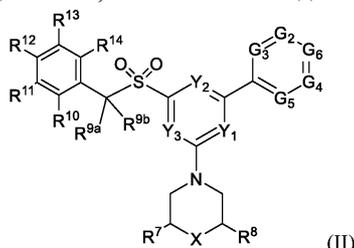
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой $-(CR^cR^d)_n$ - (5-12-членный гетероарил).

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой $(CR^eR^f)_o$ - (3-10-членный гетероциклоалкил) или $(CR^gR^h)_p$ - C_{3-6} циклоалкил.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L представляет собой $-S(O)_2-$.

6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L представляет собой $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(=CH_2)-$ или $-CR^sR^t-$.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что является соединением формулы (II)



где X представляет собой O, S, NH, $N(CO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2C_{1-4}$ алкил), $N(SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил) или CH_2 ;

Y_1 , Y_2 и Y_3 , каждый независимо, представляют собой CH или N;

G_2 представляет собой N или CR^2 ;

G_3 представляет собой N или CR^3 ;

G_4 представляет собой N или CR^{4a} ;

G_5 представляет собой N или CR^5 ; и

G_6 представляет собой N или CR^6 ;

причем R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -OH, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-2}$ галогеналкил, $-O-C_{1-2}$ галогеналкил или $-NR^uR^v$;

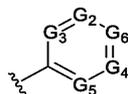
R^u представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^v представляет собой H, C_{1-4} алкил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)C_{1-4}$ алкил или $-C(O)NR^wR^y$;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v , является незамещенным или замещенным группой -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, и

R^w и R^y , каждый независимо, представляют собой H или C_{1-4} алкил;

где



не является незамещенным фенилом;

R^7 и R^8 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкил,

или R^7 и R^8 вместе образуют $-CH_2CH_2-$;

R^{9a} и R^{9b} , каждый независимо, представляют собой водород или галоген;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -OH, -CN, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-2}$ галогеналкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, $-O-C_{1-2}$ галогеналкил, $-SO_2C_{1-4}$ алкил или $-NR^{aa}R^{bb}$;

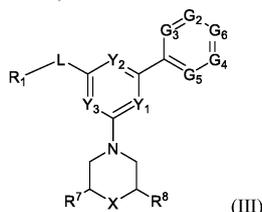
R^{aa} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или $-C_{1-4}$ алкил-OH;

R^{bb} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что является соединением формулы (III)



где R^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_m$ - C_{6-18} арил, $-CH=CH-C_{6-18}$ арил, $(CR^cR^d)_n$ - (5-12-членный гетероарил), $(CR^eR^f)_o$ - (3-10-членный гетероциклоалкил) или $(CR^gR^h)_p$ - C_{3-6} циклоалкил, причем если L представляет собой SO_2 , то гетероарил и гетероциклоалкил, присутствующие в R^1 , являются моноциклическими;

m равен 0 или 2;

n, o и p, каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и R^h, каждый независимо, представляют собой H, галоген или C₁₋₄алкил,

или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкильное кольцо,

или R^a и R^b вместе образуют =CH₂ или =O;

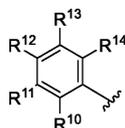
каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, присутствующий в R¹, является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями R^x;

где каждый заместитель R^x независимо представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₂-галогеналкил, -ОН, -OC₁₋₄алкил, -O-C₁₋₂-галогеналкил, циано, -C(O)C₁₋₄алкил, -C(O)NRⁱR^j, -SO₂C₁₋₄алкил, -SO₂NR^kR^l, -NR^qR^r, -C(O)-C₃₋₆циклоалкил, -C(O)-C₆₋₁₈арил незамещенный или замещенный метилом или галогеном, -CO₂C₁₋₄алкил, -CO₂-C₆₋₁₈арил, -C(O)CH₂-C₆₋₁₈арил незамещенный или замещенный метилом или галогеном, -CH₂-C₆₋₁₈арил незамещенный или замещенный метилом или галогеном, или моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил незамещенный или замещенный метилом, -C(O)C₁₋₄алкилом или -CO₂C₁₋₄алкилом;

где Rⁱ, R^j, R^k и R^l, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₄алкил, -C₁₋₄ алкил-ОН или -C₁₋₄алкил-О-C₁₋₄алкил,

где R^q и R^r, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₄алкил, -C₁₋₄алкил-ОН, -C₁₋₄алкил-О-C₁₋₄алкил, -C(O)C₁₋₄алкил, -CO₂C₁₋₄алкил или -SO₂C₁₋₄алкил;

или R¹ представляет собой



где R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -ОН, -CN, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₂галогеналкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, -O-C₁₋₂галогеналкил, -SO₂C₁₋₄алкил или -NR^{aa}R^{bb};

R^{aa} представляет собой водород, C₁₋₄алкил или -C₁₋₄алкил-ОН;

R^{bb} представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

L представляет собой -S(O)₂-, -C(O)-, -O-, -CF₂-, -C(=CH₂)- или -CR^sR^t-, где R^s и R^t каждый независимо представляют собой H или C₁₋₄алкил;

X представляет собой O, S, NH, N(CO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂C₁₋₄алкил), N(SO₂-C₃₋₆циклоалкил) или CH₂;

Y₁, Y₂ и Y₃, каждый независимо, представляют собой CH или N; причем если L отличен от -S(O)₂-, то каждый Y₂ и Y₃ представляет собой CH;

G₂ представляет собой N или CR²;

G₃ представляет собой N или CR³;

G₄ представляет собой N или CR^{4a};

G₅ представляет собой N или CR⁵; и

G₆ представляет собой N или CR⁶;

причем R², R³, R^{4a}, R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, -ОН, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₂галогеналкил, -O-C₁₋₂галогеналкил или -NR^uR^v;

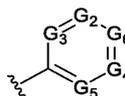
R^u представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R^v представляет собой H, C₁₋₄алкил, моноциклический C₃₋₆циклоалкил, -C(O)C₁₋₄алкил или -C(O)NR^wR^y;

причем каждый алкил, присутствующий в R^v, является незамещенным или замещенным группой -ОН, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил) или -N(C₁₋₄алкил)₂;

R^w и R^y каждый независимо представляют собой H или C₁₋₄алкил;

где



не является незамещенным фенилом; и

R⁷ и R⁸, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₄алкил,

или R⁷ и R⁸ вместе образуют -CH₂CH₂-;

причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y₁, Y₂ и Y₃ представляет собой CH.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся

тем, что Y_1 представляет собой N, и каждый Y_2 и Y_3 представляет собой СН.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y_2 представляет собой N, и каждый Y_1 и Y_3 представляет собой СН.

12. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y_3 представляет собой N, и каждый Y_1 и Y_2 представляет собой СН.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что X представляет собой O.

14. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что X представляет собой NH, $N(CO_2C_{1-4}алкил)$, $N(SO_2C_{1-4}алкил)$ или $N(SO_2-C_{3-6}циклоалкил)$.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый G_2 и G_4 представляет собой N, и G_6 представляет собой CR^6 .

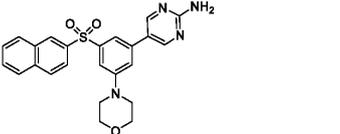
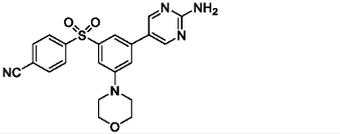
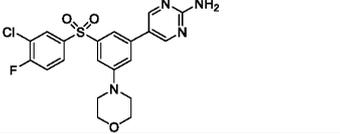
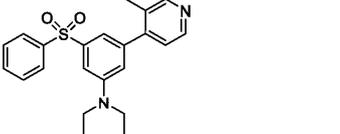
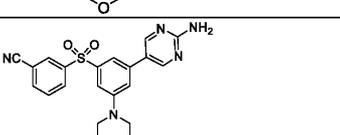
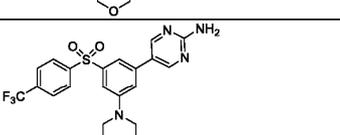
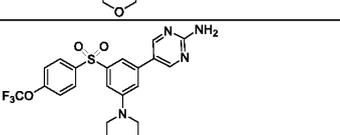
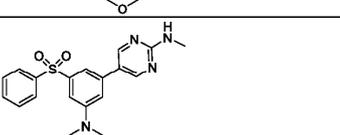
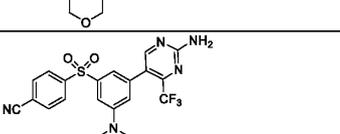
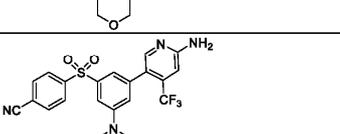
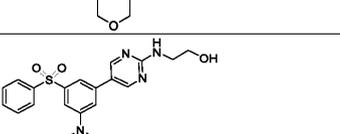
16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что G_3 представляет собой CR^3 , и G_5 представляет собой CR^5 .

17. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что один из G_2 и G_4 представляет собой N.

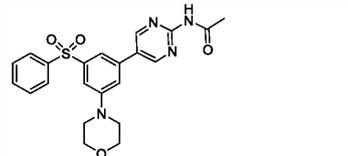
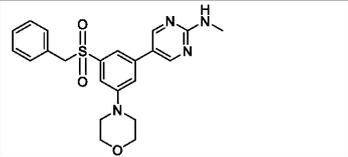
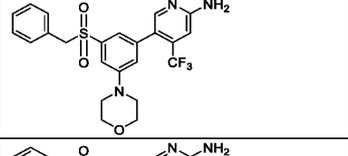
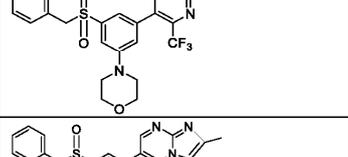
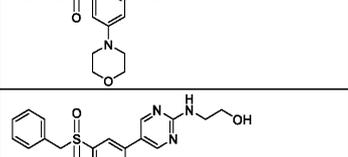
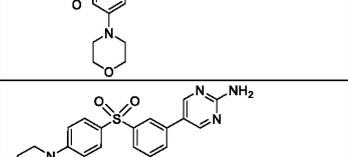
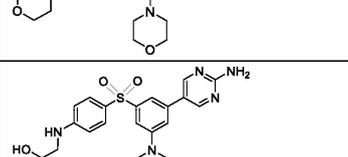
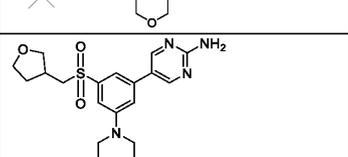
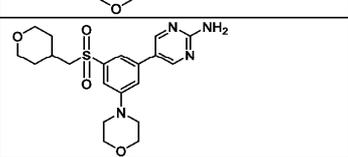
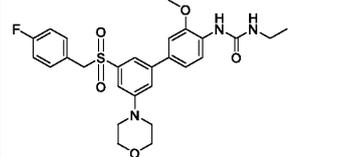
18. Соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 представляет собой $-NR^uR^v$.

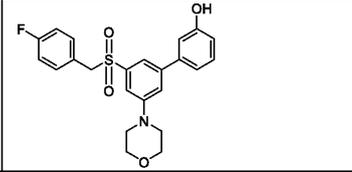
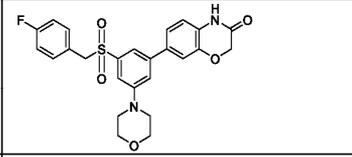
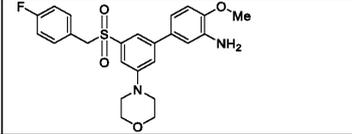
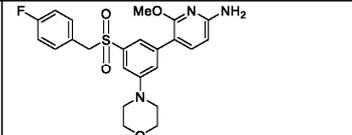
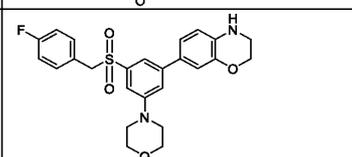
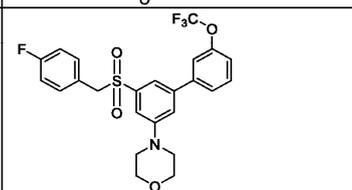
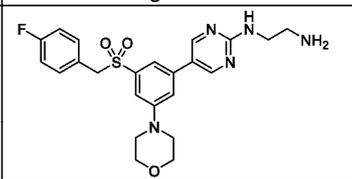
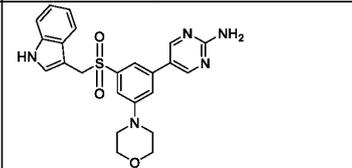
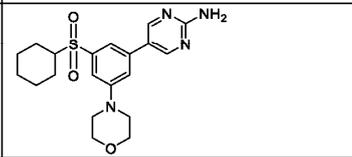
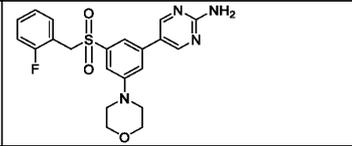
19. Соединение, выбранное из приведенной ниже таблицы, или его фармацевтически приемлемая соль:

№ соединения	Структура	Химическое название
1		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
2		4-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин
3		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
4		N,N-диметил-5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
5		4-(3-(6-метоксипиримидин-3-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин
6		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
7		5-(3-морфолино-5-((3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
8		5-(3-((4-фторфенил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

9		5-(3-морфолино-5-(нафталин-2-илсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
10		4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
11		5-(3-((3-хлор-4-фторфенил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
12		4-(3-(3-метилпиридин-4-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолин
13		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
14		5-(3-морфолино-5-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
15		5-(3-морфолино-5-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
16		N-метил-5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
17		4-((3-(2-амино-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
18		4-((3-(6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)бензонитрил
19		2-((5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол

20		N-циклопропил-5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
21		5-(3-морфолино-5-тозилфенил)пиримидин-2-амин
22		N-(4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)фенил)ацетамид
23		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
24		трет-бутил-4-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
25		5-(3-(фенилсульфонил)-5-(пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2-амин
26		5-(3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
27		3-(((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)метил)бензонитрил
28		5-(3-((4-метоксибензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
29		5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

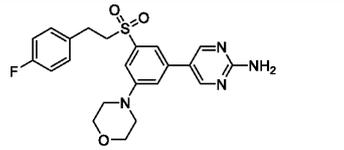
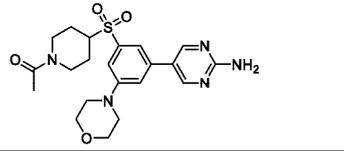
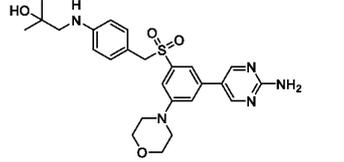
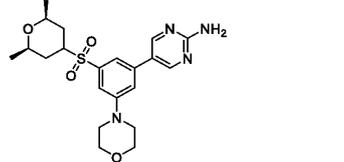
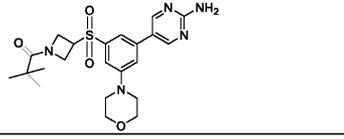
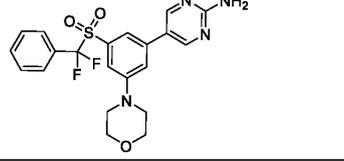
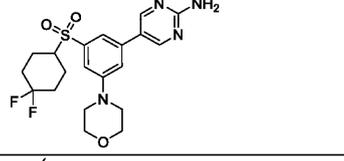
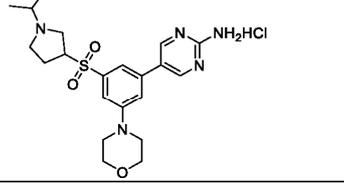
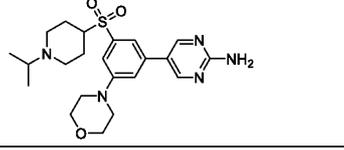
30		N-(5-(3-морфолино-5-(бензилсульфонил)фенил)пиримидин-2-ил)ацетамид
31		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-N-метилпиримидин-2-амин
32		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
33		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
34		4-(3-(бензилсульфонил)-5-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)фенил)морфолин
35		2-((5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)амино)этан-1-ол
36		5-(3-морфолино-5-((4-морфолинофенил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
37		1-((4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)фенил)амино)-2-метилпропан-2-ол
38		5-(3-морфолино-5-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
39		5-(3-морфолино-5-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
40		1-этил-3-(3'-((4-фторбензил)сульфонил)-3-метокси-5'-морфолино-[1,1'-бифенил]-4-ил)мочевина

41		3'-((4-фторбензил)сульфонил)-5'-морфолино-[1,1'-бифенил]-3-ол
42		7-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он
43		3'-((4-фторбензил)сульфонил)-4-метокси-5'-морфолино-[1,1'-бифенил]-3-амин
44		5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-6-метоксипиридин-2-амин
45		7-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин
46		4-(5-((4-фторбензил)сульфонил)-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)морфолин
47		N1-(5-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-ил)этан-1,2-диамин
48		5-(3-(((1Н-индол-3-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
49		5-(3-(циклогексилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
50		5-(3-((2-фторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

51		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
52		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
53		(S)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
54		трет-бутил-3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилат
55		4-(3-((4-фторбензил)сульфонил)-5-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил)морфолин
56		5-(3-(((1H-индол-5-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
57		N-(4-(((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)метил)фенил)метансульфонамид
58		5-(3-морфолино-5-((4-морфолинобензил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
59		5-(3-(((1H-имидазол-4-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
60		5-(3-((циклогексилметил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

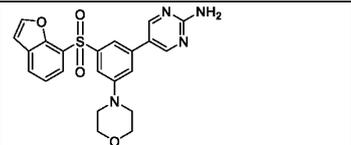
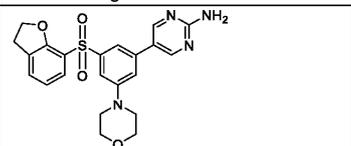
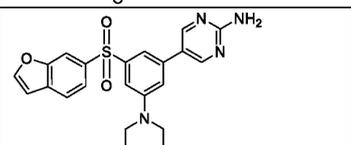
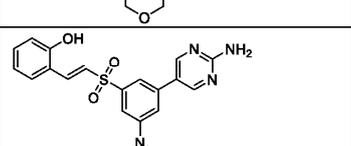
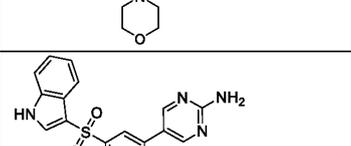
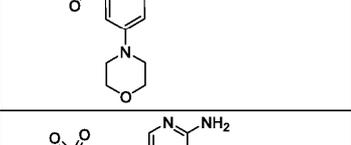
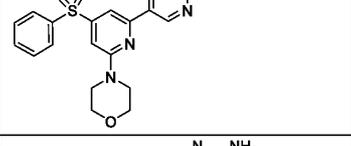
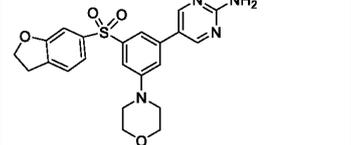
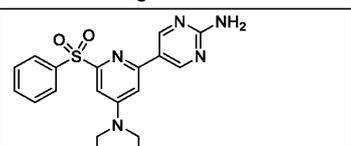
61		5-(3-(азетидин-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
62		5-(3-морфолино-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
63		5-(3-(((1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
64		5-(3-(((4,4-дифторциклогексил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
65		5-(3-((1-изопропилазетидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
66		5-(3-морфолино-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
67		трет-бутил-4-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат
68		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)этан-1-он
69		трет-бутил-3-((3-(5-аминопиразин-2-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилат
70		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

71		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин
72		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин
73		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)пиразин-2-амин
74		5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиразин-2-амин
75		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)пропан-1-он
76		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он
77		(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон
78		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он
79		(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон
80		5-(3-((1-(4-фторбензил)азетидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
81		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксамид

82		5-(3-((4-фторфенетил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
83		1-(4-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
84		1-((4-(((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)метил)фенил)амино)-2-метилпропан-2-ол
85		5-(3-(((2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
86		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
87		5-(3-((дифтор(фенил)метил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
88		5-(3-((4,4-дифторциклогексил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
89		5-(3-((1-изопропилпирролидин-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин гидрохлорид
90		5-(3-((1-изопропилпиперидин-4-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

91		1-(3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)пирролидин-1-ил)этан-1-он
92		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамид
93		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-этилазетидин-1-карбоксамид
94		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксамид
95		3-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид
96		6-(3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиридазин-3-амин
97		5-(3-морфолино-5-((пиридин-4-илметил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
98		6-(3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиридин-3-амин
99		6-(3-((2,4-дифторбензил)сульфонил)-5-морфолинофенил)-5-метилпиридазин-3-амин
100		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин

101		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
102		циклопропил(3-((3-(2-циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)азетидин-1-ил)метанон
103		N-циклопропил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
104		5-(3-(бензилсульфонил)-5-морфолинофенил)-N-циклопропилпиримидин-2-амин
105		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин
106		(R)-4-фтор-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
107		(R)-4-хлор-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
108		(R)-N-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-амин
109		5-(3-(бензофуран-3-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин

110		5-(3-(бензофуран-7-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
111		5-(3-((2,3-дигидробензофуран-7-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
112		5-(3-(бензофуран-6-илсульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
113		(E)-2-(2-((3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-морфолинофенил)сульфонил)винил)фенол
114		5-(3-((1H-индол-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
115		5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
116		5-(3-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
117		5-(4-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
118		5-(2-морфолино-6-(фенилсульфонил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-амин

119		5-(3-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-5-морфолинофенил)пиримидин-2-амин
120		5-(6-морфолино-4-феноксипиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
121		(R)-4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)пиримидин-2-амин
122		2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил(фенил)метанон
123		5-(4-(дифтор(фенил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
124		5-(4-бензил-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
125		5-(6-морфолино-4-(1-фенилэтил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
126		5-(6-морфолино-4-(1-фенилвинил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

127		5-(6-морфолино-4-(1-фенилциклопропил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
128		5-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
129		(3-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон
130		5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
131		(2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанон
132		5-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
133		5-(4-(дифтор(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
134		5-(4-(2-хлорфенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
135		5-(4-(2-метоксифенокси)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

136		5-(6-морфолино-4-(2-(трифторметокси)фенокси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
137		5-(6-морфолино-4-(о-толилокси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
138		(2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(2-хлорфенил)метанон
139		5-(4-((2-хлорфенил)сульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
140		5-(4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
141		5-(4-(хроман-4-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
142a		(S)-5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
142b		(R)-5-(6-морфолино-4-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
143		5-(4-(хроман-4-илсульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

144		6-морфолино-4-(фенилсульфонил)-4'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин
145		N-(5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)ацетамид
146		N-циклопропил-5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
147		5-(4-((2,3-дигидробензофуран-3-ил)сульфонил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
148		5-(6-морфолино-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
149		(2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-морфолинопиридин-4-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
150		5-(6-(2,6-диметилморфолино)-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
151		5-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

20. Фармацевтическая композиция, содержащая: (а) по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

21. Способ лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с аутофагией или каскадом Р1ЗК-АКТ-МТОР, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.20.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию или старение.

23. Способ по п.21, отличающийся тем, что заболевание или медицинское состояние представляет собой розовые угри, угревую сыпь, псориаз или атопический дерматит.

24. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с аутофагией или каскадом Р1ЗК-АКТ-МТОР.

25. Применение по п.24, отличающееся тем, что заболевание или медицинское состояние представ-

ляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию или старение.

26. Применение по п.24, отличающееся тем, что заболевание или медицинское состояние представляет собой розовые угри, угревую сыпь, псориаз или атопический дерматит.

27. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.20 для производства лекарственного средства для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с аутофагией или каскадом Р1ЗК-АКТ-МТОР.

28. Применение по п.27, отличающееся тем, что заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рак, инфекцию, болезнь Крона, сердечное заболевание, болезнь Паджета, болезнь Шарко-Мари-Тута, дегенерацию желтого пятна, кардиомиопатию или старение.

29. Применение по п.27, отличающееся тем, что заболевание или медицинское состояние представляет собой розовые угри, угревую сыпь, псориаз или атопический дерматит.

