

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201200373 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2012.09.28(22) Дата подачи заявки  
2010.08.27(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗ

(31) 61/238,073; 61/313,039

(32) 2009.08.28; 2010.03.11

(33) US

(86) PCT/US2010/046930

(87) WO 2011/025927 2011.03.03

(71) Заявитель:

АЙРМ ЛЛК (ВМ); НОВАРТИС АГ  
(СН)

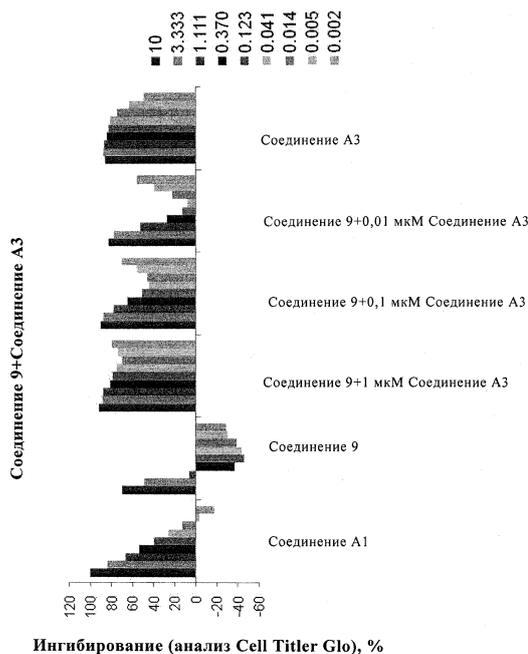
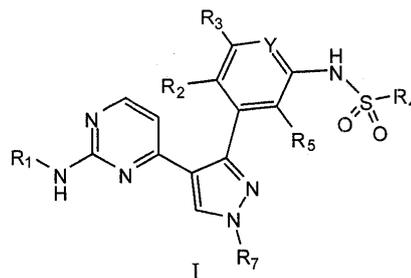
(72) Изобретатель:

Хуан Шэньлинь, Цзинь Сяньминь,  
Лиу Чжуошэн, Пун Даниел, Теллю  
Джон, Вань Юнцин, Ван Син, Се  
Юнпин (US)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,  
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,  
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,  
Кузнецова Е.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому классу соединений формулы I, фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, а также к способам применения этих соединений для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с аномальной или разрегулированной активностью киназы, прежде всего заболеваний или нарушений, связанных с аномальной активностью киназы B-Raf.



A1

201200373

201200373

A1

5

10

15

Заявка № 201200373

Заявители АЙРМ ЛЛК, ВМ

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
ПРОТЕИНКИНАЗ

20

Перекрестные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет в связи с предварительными заявками US № 61/238073, поданной 28 августа 2009 и № 61/313039, поданной 11 марта 2010 г. Все указанные заявки в полном объеме включены в настоящее описание.

25

Предпосылки создания настоящего изобретения

Область изобретения

В настоящем изобретении предлагается новый класс соединений и фармацевтические композиции, включающие указанные соединения, а также способы применения указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с аномальной или разрегулированной активностью киназы, прежде всего, заболеваний или нарушений, связанных с аномальной активностью киназы B-Raf.

30

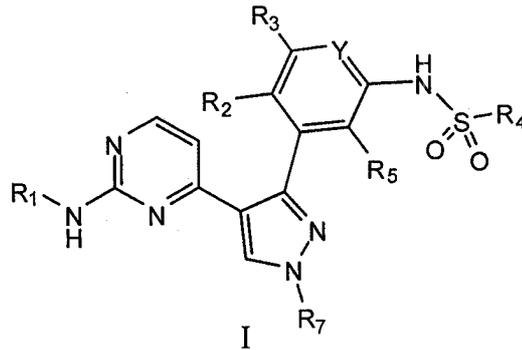
Предпосылки создания изобретения

Протеинкиназы относятся к семейству белков, играющих центральную роль в регуляции множества различных клеточных процессов и обеспечении контроля клеточных функций. Частичный список указанных киназ включает, но не ограничиваясь только ими, рецепторные тирозинкиназы, такие как рецепторная киназа фактора роста тромбоцитов (PDGF-R), рецептор фактора роста нервов, киназа *trkB*, *Met* и рецепторная киназа фактора роста фибробластов *FGFR3*, нерцепторные тирозинкиназы, такие как киназа *Abl* и гибридная киназа *BCR-Abl*, киназы *Lck*, *Csk*, *Fes*, *Imx* и *c-src*, серин/треонинкиназы, такие как *B-Raf*, *sgk*, киназы *MAP* (например, *MKK4*, *MKK6* и т.п.) и киназы *SAPK2 $\alpha$* , *SAPK2 $\beta$*  и *SAPK3*. Аномальная активность киназ наблюдается при многих заболеваниях, включая доброкачественные и злокачественные пролиферативные заболевания, а также заболевания, которые развиваются из-за аномальной активации иммунной и нервной систем.

Новые соединения по настоящему изобретению ингибируют активность киназы *B-Raf* или ее мутантных форм (например, *V600E*) и, таким образом, их можно использовать для лечения связанных с киназой *B-Raf* заболеваний.

Краткое изложение сущности изобретения

В первом объекте настоящего изобретения предлагаются соединения формулы I



где

Y выбран из N и CR<sub>6</sub>,

R<sub>1</sub> выбран из водорода, -X<sub>1</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>OX<sub>2</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>C(O)NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>,

-X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>X<sub>2</sub>R<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>C(O)X<sub>2</sub>OR<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>C(O)X<sub>2</sub>NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>,

-X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8b</sub>, где каждый X<sub>1</sub> независимо обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, и X<sub>1</sub>

необязательно содержит от 1 до 3 атомов водорода, замещенных группой,  
выбранной из гидроксигруппы, галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила,  
галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы и галогензамещенной  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, X<sub>2</sub> выбран из связи и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилена, где R<sub>8a</sub> и R<sub>8b</sub>  
5 независимо выбраны из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, гетероарила и C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкила, где  
циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил в качестве R<sub>8a</sub> или R<sub>8b</sub>  
необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из  
аминогруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы,  
10 галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы,  
при условии, что R<sub>8b</sub> не обозначает водород, если R<sub>1</sub> обозначает  
-X<sub>1</sub>NHC(O)OR<sub>8b</sub> и -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8b</sub>,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбраны из водорода, галогена, цианогруппы,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и  
15 галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, при условии что если R<sub>5</sub> обозначает  
фтор и R<sub>1</sub> выбран из водорода, -X<sub>1</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>OX<sub>2</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>C(O)NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>,  
-X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>X<sub>2</sub>R<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>C(O)X<sub>2</sub>OR<sub>8b</sub> и -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8b</sub>, то R<sub>3</sub> и R<sub>6</sub> оба не  
обозначают водород,

R<sub>4</sub> выбран из -R<sub>9</sub> и -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>3</sub>-  
20 C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где указанные  
алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил в качестве R<sub>9</sub>  
необязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена,  
цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, и R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub>  
25 независимо выбраны из водорода и R<sub>9</sub>,

R<sub>7</sub> выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкила и C<sub>3</sub>-  
C<sub>5</sub>гетероциклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил в  
качестве R<sub>7</sub> обязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными  
из галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного  
30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы; и

N-оксидные производные, производные пролекарств, защищенные производные, таутомеры, индивидуальные изомеры и смеси изомеров, а также фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) указанных соединений.

5 Во втором объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его N-оксидное производное, индивидуальные изомеры и смеси изомеров, или его фармацевтически приемлемые соли, в смеси с одним или более пригодных эксципиентов.

10 В третьем объекте настоящего изобретения предлагается способ лечения заболеваний животных, при развитии которых ингибирование активности киназы, прежде всего активности киназы B-Raf, может предотвращать, подавлять или снижать интенсивность патологии и/или симптоматики заболевания, который заключается во введении животному терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его N-оксидного производного, индивидуальных изомеров и смеси изомеров, а также фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

15 В четвертом объекте настоящего изобретения предлагается применение соединения формулы I для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания животного, при развитии которого активность киназы, прежде всего киназы B-Raf, особенно мутантной киназы B-raf (например, V600E) вносит вклад в патологию и/или симптоматику заболевания.

20 В пятом объекте настоящего изобретения предлагается способ получения соединений формулы I и его N-оксидных производных, пролекарственных производных, защищенных производных, индивидуальных изомеров и смеси изомеров, а также его фармацевтически приемлемых солей.

#### Краткое описание фигур

30 На фиг. 1 показано, что присоединение низкомолекулярного ингибитора MEK может обращать передачу сигнала, индуцированного ERK, рост и трансформацию клеток, вызванную низкомолекулярным ингибитором Raf.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

Термин «алкил» в качестве группы и структурного элемента других групп, например, в качестве галогензамещенного алкила и алкоксигруппы, обозначает группу с прямой или разветвленной цепью. С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкоксигруппа включает метоксигруппу, этоксигруппу и т.п. Галогензамещенный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил обозначает алкил (разветвленный или неразветвленный), где любой из атомов водорода замещен атомом галогена. Например, галогензамещенный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил может обозначать трифторметил, дифторэтил, пентафторэтил и т.п. Аналогичным образом гидроксизамещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил обозначает группу алкил (разветвленную или неразветвленную), где любой из атомов водорода можно заменить на гидроксильную группу. Например, гидроксизамещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил включает 2-гидроксиэтил и т.п. Цианозамещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил обозначает алкил (разветвленный или неразветвленный), где любой из атомов водорода можно заменить на цианогруппу.

Термин «арил» обозначает моноциклическую или конденсированную бициклическую ароматическую систему, содержащую от шести до десяти атомов углерода в цикле. Например, арил может обозначать фенил или нафтил, предпочтительно фенил. Термин «арилен» обозначает двухвалентный радикал, полученный из группы арил.

Термин «циклоалкил» обозначает насыщенную или частично ненасыщенную, моноциклическую, конденсированную бициклическую или мостиковую полициклическую кольцевую систему, содержащую указанное число атомов углерода в цикле. Например, С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>алкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин «гетероарил» имеет значение, как определено выше для термина «арил», где один или более атомов в цикле являются гетероатомами. Например, гетероарил обозначает пиридил, индолил, индазол, хиноксалинил, хинолинил, бензофуранил, бензопиранил, бензотиопиранил, бензо[1,3]диоксол, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, тиенил и т.п.

Термин «гетероциклоалкил» обозначает циклоалкил, как определено в данном контексте, при условии, что один или более атомов углерода в цикле замещены на остаток, который выбран из -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) – или O)<sub>2</sub>-, где R обозначает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или защитную группу атома азота.

5 Например, термин C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил, использованный в данном контексте, обозначает соединения по настоящему изобретению, включающие 2Н-пиран, 4Н-пиран, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитиан, тиоморфолиногруппу, имидазолидин-2-он, тетрагидрофуран, пиперазин, 1,3,5-тритиан, пирролидин, пирролидинил-2-он, пиперидин, пиперидион, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил и т.п.

Термин «галоген» обозначает хлор, фтор, бром или иод.

Термин «pMEK» обозначает фосфорилированную киназу Mek.

Термин «pERK» обозначает фосфорилированную ERK.

15 Термин «лечить», «лечение» обозначает способ облегчения или снижения интенсивности симптомов заболевания и/или сопутствующих симптомов.

Для определения названий соединений по настоящему изобретению использовали программы Chemdraw Ultra (версия 10.0) и/или ChemAxon Name Generator (JChem, версия 5.3.1.0).

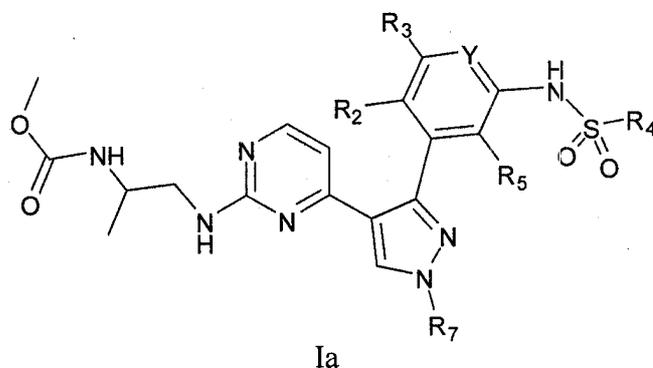
20 Описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения

В настоящем изобретении предлагаются соединения, композиции и способы лечения связанных с киназами заболеваний, прежде всего заболеваний, связанных с киназой B-Raf, например метастатических меланом, солидных опухолей, опухолей мозга, таких как мультиформная глиома (GBM), острый миелогенный лейкоз (AML), рак предстательной железы, рак желудка, папиллярная карцинома щитовидной железы, карцинома яичников низкой степени злокачественности и колоректальный рак.

30 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения формулы I, где R<sub>1</sub> выбран из -X<sub>1</sub>R<sub>8a</sub> и -X<sub>1</sub>NHC(O)OR<sub>8b</sub>, где каждый заместитель X<sub>1</sub> независимо обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, а в группе X<sub>1</sub> 1-3 атома водорода заменены на группу, выбранную из гидроксигруппы, галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, где R<sub>8a</sub> и R<sub>8b</sub>

независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, при условии что R<sub>8b</sub> не обозначает водород, если R<sub>1</sub> обозначает -X<sub>1</sub>NHC(O)OR<sub>8b</sub>.

В другом варианте предлагаются соединения формулы Ia:



5 где

Y выбран из N и CR<sub>6</sub>,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбраны из водорода, галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, при условии что если R<sub>5</sub> обозначает фтор и R<sub>1</sub> выбран из водорода, -X<sub>1</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>OX<sub>2</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>C(O)NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>X<sub>2</sub>R<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>C(O)X<sub>2</sub>OR<sub>8b</sub> и -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8b</sub>, то R<sub>3</sub> и R<sub>6</sub> оба не обозначают водород,

R<sub>4</sub> выбран из -R<sub>9</sub> и -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил в качестве R<sub>9</sub> 15 обязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, и R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> независимо выбраны из водорода и R<sub>9</sub>,

20 R<sub>7</sub> выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкила и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>гетероциклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил в качестве R<sub>7</sub> обязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы.

В еще одном варианте  $R_4$  обозначает  $-R_9$ , где  $R_9$  выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкила и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, где указанные алкил или циклоалкил в качестве  $R_9$  необязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена и галогензамещенного  $C_1$ - $C_4$ алкила.

5 В другом варианте настоящего изобретения  $R_2$  выбран из водорода и фтора,  $R_3$  выбран из хлора, фтора и метила,  $R_5$  выбран из водорода, хлора и фтора,  $Y$  выбран из  $N$  и  $CR_6$ , а  $R_6$  выбран из водорода и фтора.

В еще одном варианте соединения по настоящему изобретению выбраны из следующих соединений: метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(3-хлор-5-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-[(4-{3-[2-фтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-[(4-{3-[3-хлор-5-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(2,6-дифтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-{2-фтор-3-[(3,3,3-трифторпропан)сульфонамидо]фенил}-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(3-хлор-2-метансульфонамидопиридин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(3-фтор-2-метансульфонамидопиридин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(2-хлор-3-этансульфонамидо-4,5-дифторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(2,4-дифтор-3-метансульфонамидо-



R<sub>3</sub> выбран из хлора, фтора и метила, R<sub>5</sub> выбран из фтора и хлора, а R<sub>7</sub> выбран из этила и изопропила.

В другом варианте соединения по настоящему изобретению выбрано из следующих соединений: метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-дифтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-этил-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-фтор-3-метансульфонамидо-5-метилфенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-хлор-3-метансульфонамидо-5-метилфенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-хлор-5-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2R)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-дихлор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты и метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты.

В одном варианте соединения по настоящему изобретению выбраны из следующих соединений: N-[5-хлор-3-(4-{2-[(2-цианоэтил)амино]пиримидин-4-ил}-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-2-фторфенил]метансульфонамид, N-{5-хлор-3-[4-(2-{2-(диметиламино)этил}амино)пиримидин-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-2-фторфенил}метансульфонамид, N-(5-хлор-2-фтор-3-{4-[2-(метиламино)пиримидин-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил}фенил)-метансульфонамид и N-{3-[4-(2-аминопиримидин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-5-хлор-2-фторфенил}метансульфонамид.

В другом варианте настоящего изобретения соединения выбраны из соединений, описанных в примерах и таблицах, приведенных в данном описании.

В еще одном варианте промежуточные соединения выбраны из следующих соединений: 3-бром-5-хлор-2-фторанилин, трет-бутиловый эфир циано(2-метилтиопиримидин-4-ил)уксусной кислоты, 1-изопропил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-амин, 2-((2-бензилиден-1-этилгидразинил)метил)малононитрил, 1-(3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон, 1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон, 1-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)этанон, 1-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этанон, 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он, 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он, 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он, 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин, 4-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин, 4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин, 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол, 2-хлор-4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин, (S)-метиловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, (R)-метиловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, (S)-трет-бутиловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, 3-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропанен-нитрил, 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-N-метилпиримидин-2-амин, N<sup>1</sup>-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилэтан-1,2-диамин, N-(3-бром-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид, 3-фтор-4-иодпиридин-2-амин, 3-хлор-4-иодпиридин-2-амин, 3-бром-2,5,6-трифторанилин, 2,4-дибром-3,6-дихлоранилин, 3-бром-2-хлор-5-метиланилин, 3-бром-2,5-дифторанилин, 3-бром-5-хлор-2-фторбензойная кислота, трет-бутиловый эфир 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты, трет-бутиловый эфир 3-бром-2-фтор-5-метилфенилкарбаминовой кислоты, трет-бутиловый эфир 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты, трет-бутиловый эфир 2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)фенилкарбаминовой кислоты, N-(2,4-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1-сульфонамид, 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-  
4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, 2,5-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
5 диоксаборолан-2-ил)анилин, 2-хлор-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)анилин, 2,5-дихлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)анилин, 2-хлор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)анилин, трет-бутиловый эфир 2-фтор-5-метил-3-(4,4,5,5-  
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты, 3-фтор-4-  
10 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 2,3,6-трифтор-5-  
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 3-хлор-4-(4,4,5,5-  
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 3-хлор-5-(4,4,5,5-  
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин и 3-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-  
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

Настоящее изобретение также включает все пригодные изотопные  
15 варианты соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически  
приемлемые соли. Изотопный вариант соединения по настоящему изобретению  
или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, в  
котором по крайней мере один атом заменен на атом с тем же атомным номером,  
но атомная масса которого отличается от распространенного в природе атома.  
20 Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений по настоящему  
изобретению, и их фармацевтически приемлемых солей, включают, но не  
ограничиваясь только ими, изотопы водорода, углерода, азота и кислорода,  
например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{123}\text{I}$ . Некоторые  
содержащие изотопы варианты соединений по настоящему изобретению и их  
25 фармацевтически приемлемых солей, например, включающих радиоактивный  
изотоп, такой как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , используют в исследованиях по изучению  
распределения лекарственных средств и/или субстрата в тканях. Например,  
изотопы  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$  прежде всего можно использовать в связи с простым методом  
их получения и детектирования. В некоторых случаях включение изотопов,  
30 таких как  $^2\text{H}$ , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества,  
обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, в  
связи с увеличением периода полураспада *in vivo* или со снижением требуемой  
дозы. Изотопные варианты соединений по настоящему изобретению или их

фармацевтически приемлемые соли можно получать по известным методикам с использованием изотопных вариантов пригодных реагентов.

Некоторые ингибиторы киназы Raf кроме увеличения интенсивности сигнала MEK и ERK в клетках B-Raf дикого типа, также индуцируют рост 5 клеток в линиях раковых клеток, а также трансформацию и рост фибробластов. В более ранних публикациях индукцию расположенных ниже сигнальных путей связывали с наличием петель обратной связи Raf. Однако индукцию pMEK и pERK при обработке ингибитором Raf можно наблюдать в течение нескольких минут даже до того как регистрируется видимое явление фосфорилирования B- 10 Raf и C-Raf. Индукция передачи сигнала и роста клеток носит двухфазный характер, при этом низкие концентрации соединения (0,01-0,1 мкМ) вызывают максимальную индукцию, а более высокие концентрации соединения (1-10 мкМ) вызывают менее выраженную индукцию. Подобный двухфазный характер также 15 наблюдается при биохимическом анализе очищенной киназы B-Raf или C-Raf дикого типа, что свидетельствует о механизме, включающем взаимодействие двух сигнальных субъединиц. Более того, димеризация киназы Raf может активировать pMEK не за счет трансфосфорилирования молекул киназы Raf, а предположительно за счет конформационной активации киназы. Согласно 20 данной модели обработка ингибитором киназы Raf индуцирует образование димеров B-Raf/C-Raf в клетках. Более того, разрушение A- или B-Raf в присутствии кинРНК не отменяет индукцию pMEK и pERK ингибитором Raf, а разрушение C-Raf лишь незначительно снижает индукцию. Следует отметить, что разрушение K-Ras в мутантных клетках K-Ras также лишь незначительно 25 снижает индукцию, что может свидетельствовать о том, что указанный эффект ненапрямую опосредован киназой Ras. Таким образом, эти данные позволяют предложить модель, в которой ингибитор, связанный с одной молекулой Raf, вызывает димеризацию и конформационную активацию компонента Raf в качестве димера. Данный факт может объяснять причину того, что киназа Raf дикого типа и мутантные опухоли Ras нечувствительны к селективным 30 ингибиторам киназ Raf и могут также вносить значительный вклад в токсичность, поскольку индукция сильного митогенного сигнала может приводить к гиперпролиферации нормальных тканей. Понимание механизма

индукции ингибитора Raf может способствовать созданию ингибиторов с улучшенными свойствами.

Добавление ингибитора MEK в комбинации с ингибитором Raf приводит к значительному подавлению передачи сигнала ERK и соответственно к снижению пролиферации и трансформации клеток. Поскольку лечение ингибитором MEK в 5 отдельности характеризуется токсичностью, что приводило к ограничению дозы в клинических испытаниях, применение комбинации ингибитора Raf и MEK может способствовать разработке более эффективного способа лечения.

В настоящем изобретении также предлагаются комбинации ингибиторов B- 10 Raf, раскрытые в данном описании, с другими агентами. Прежде всего, в настоящем изобретении предлагаются комбинации с ингибиторами MEK1/2. На фиг. 1 показано, что добавление низкомолекулярного ингибитора MEK может 15 обращать передачу ERK-индуцированного сигнала, рост и трансформацию клеток, вызванные низкомолекулярным ингибитором Raf. Например, соединение формулы I (соединение 9 по настоящему изобретению, а именно ((S)-метилловый 20 эфир 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты) может вызывать индукцию пролиферации клеток, которую можно наблюдать в виде отрицательного ингибирования на фиг. 1 по данным анализа Cell Titer Glo с 25 использованием клеток SW620. На оси Y показано отрицательное и положительное ингибирование. Каждый эксперимент проводили с использованием 9 серийных разведений от 10 до 0,002 мкМ. Соединение A1 (N-(4-метил-3-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-иламино)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-иламино)фенил)-3-(трифторметил)бензамид) использовали в качестве 30 контроля, A3 обозначает ингибитор MEK (PD0325901). Соединение 9 тестировали в отсутствии и в присутствии 1 мкМ, 0,1 мкМ и 0,01 мкМ ингибитора MEK - A3.

#### Фармакология и применение

Соединения по настоящему изобретению модулируют активность киназ и, 30 таким образом, их можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, при которых наблюдаются опосредованные киназами патология и/или симптоматология заболевания. Примеры киназ, активность которых ингибируют соединения и композиции, описаны в данном контексте, и для

которых применимы описанные в данном контексте способы, включают, но не ограничиваясь только ими, киназу B-Raf, включая мутантные формы киназы B-Raf.

5 Путь митоген-активированной киназы (МАРК) опосредует активность некоторых молекул-эффекторов, которые координируют и контролируют пролиферацию, выживаемость, дифференциацию и миграцию клеток. Стимуляция клеток, например, факторами роста, цитокинами или гормонами приводит к тому, что мембранно-ассоциированная в плазме Ras связывается с ГТФ и таким образом активирует приток Raf. Указанное взаимодействие  
10 повышает активность киназы Raf, что приводит к прямому фосфорилированию МАРК/ERK (МЕК), и, в свою очередь, происходит фосфорилирование межклеточных сигналзависимых киназ (ERK). Активированные ERK затем фосфорилируют множество эффекторов, например, киназы, фосфатазы, факторы транскрипции и белки цитоскелета. Таким образом, сигнальный путь Ras-Raf-  
15 MEK-ERK передает сигналы от поверхностных рецепторов клеток к ядрам и играет важную роль, например, в пролиферации и выживании клеток. Регуляция указанного сигнального каскада дополнительно усиливается при действии множества изоформ киназ Ras (включая K-Ras, N-Ras и H-Ras), Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf/Raf-1), MEK (MEK-1 и MEK-2) и ERK (ERK-1 и ERK-2). Так как в  
20 20% видов рака человека наблюдаются онкогенные мутации Ras и при многих видах рака человека активированы рецепторы фактора роста, данный путь является идеальной мишенью для воздействия.

Исключительная роль и положение киназы Raf во многих сигнальных путях была установлена в исследованиях с использованием разрегулированных и  
25 доминантных ингибирующих мутантных киназ Raf в клетках млекопитающих, а также в исследованиях с использованием множества моделей от биохимических и генных методик до модельных организмов. Ранее основное внимание при исследованиях киназы Raf было направлено на ее использование в качестве противоопухолевой мишени, а именно на ее функцию в качестве  
30 расположенного выше эффектора Ras. Однако последние данные позволяют предполагать, что киназа Raf может играть значительную роль в формировании некоторых опухолей, при этом не требуется присутствие онкогенного аллеля Ras. Прежде всего активация аллелей B-Raf и N-Ras была выявлена в ~70%

случаев меланом, в 40% случаев папиллярной сосочковой карциномы, в 30% случаев карциномы яичников низкой степени злокачественности и в 10% случаев колоректального рака. Мутации K-Ras наблюдаются приблизительно в 90% случаев рака поджелудочной железы. Многие мутации B-Raf были выявлены в домене киназы с одной аминокислотной заменой (V600E), которые составляют по крайней мере 80%. Мутантные белки B-Raf активируют путь Raf-МЕК-ERK либо через повышенную активность киназы МЕК, либо через активацию C-Raf.

Таким образом, разработка ингибиторов киназы B-Raf открывает новые терапевтические возможности для лечения множества видов рака человека, прежде всего метастазирующих меланом, солидных опухолей, опухолей мозга, таких как мультиформная глиома (GBM), острый миелогенный лейкоз (AML), рак легких, папиллярная карцинома щитовидной железы, карцинома яичников с низкой степенью злокачественности и колоректальный рак. В литературе описано, что некоторые ингибиторы киназы Raf характеризуются эффективностью при ингибировании пролиферации опухолевых клеток по данным анализа *in vitro* и/или *in vivo* (см. например, патенты US6391636, US6358932, US6037136, US5717100, US6458813, US6204467 и US6268391). В других патентах и заявках предлагается использование ингибиторов киназы Raf для лечения лейкоза (см. например, патенты US6268391, US6204467, US6756410 и US6281193 и отозванные заявки US2002013774 и US20010006975) или для лечения рака молочной железы (см. например, патенты US6358932, US5717100, US6458813, US6268391, US6204467 и US6911446). Приведенные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы киназы Raf могут значительно подавлять сигнальный путь MAPK, что приводит к значительному уменьшению опухолей B-Raf (V600E).

Соединения по настоящему изобретению подавляют клеточные процессы, в которых принимает участие киназа B-Raf, за счет блокировки сигнального каскада в этих раковых клетках и в конечном итоге происходит индукция стаза и/или гибель клеток.

В связи с этим в настоящем изобретении также предлагается способ профилактики или лечения карциномы легких, рака предстательной железы, рака желудка, рака поджелудочной железы, карциномы мочевого пузыря, рака

ободочной кишки, миелоидных нарушений, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, меланомы, аденом и карцином яичников, глаз, печени, желчных протоков и нервной системы. Более того, в настоящем изобретении также предлагается способ профилактики или лечения любых заболеваний или нарушений, перечисленных выше, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается во введении указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (см. далее раздел Способы введения и фармацевтические композиции). При любом указанном выше применении, требуемая доза изменяется в зависимости от способа введения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и требуемого эффекта.

#### Способы введения и фармацевтические композиции

В основном, соединения по настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективных количествах любым известным в данной области техники пригодным способом, отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами. Терапевтически эффективное количество может изменяться в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания, возраста и состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. В основном удовлетворительные результаты были получены при системном введении в суточных дозах от приблизительно 0,03 до 30 мг/кг массы тела. Пригодная суточная доза для крупных млекопитающих, например, человека, составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2000 мг, при этом дозу вводят стандартным способом, например, в виде разделенных доз до четырех раз в сутки или в форме с замедленным высвобождением. Пригодные стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат приблизительно от 1 до 500 мг активного ингредиента.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций любым стандартным способом, прежде всего энтеральным способом, например перорально, в форме таблеток или капсул, или парентеральным способом, например в форме растворов или суспензий для инъекций, местным способом, например в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, а также назальным способом или в виде суппозиториев. Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему

изобретению в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли, в смеси по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, можно получать известным способом с использованием смешивания, грануляции или нанесения покрытия. Например, пероральные композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент в смеси (а) с разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином, (b) со скользящими веществами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликоль, в случае таблеток также в смеси (с) со связующими, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидоном, при необходимости в смеси (d) с дезинтегрирующими агентами, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями и/или в смеси (е) с абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями. Композиции для инъекций представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории можно получать из эмульсий или суспензий жиров. Композиции можно стерилизовать и/или добавлять в них адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферные вещества. Более того, композиции также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Например, соединения по настоящему изобретению можно перерабатывать в предварительный концентрат в виде микроэмульсии. Соединения формулы I получают в концентрации 40 мг/мл в составе смеси, содержащей 56% ПЭГ400, 29% продукта Cremophor EL и 15% олеиновой кислоты. Сначала получают смесь, не содержащую соединения формулы I, при интенсивном перемешивании (на мешалке Vortex)/встряхивании. Затем добавляют соединение по настоящему изобретению и для диспергирования порошка в носителе смесь обрабатывают ультразвуком. Затем смесь нагревают на водяной бане при перемешивании при 80°C в течение приблизительно 1 часа, при этом смесь обрабатывают ультразвуком каждые 15

мин. Полученная смесь является физически и химически стабильной при КТ в течение приблизительно 1 недели.

Пригодные составы для чрескожного введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению и носитель. Носитель может включать абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для повышения проницаемости через кожу организма-хозяина. Например, чрескожные составы получают в виде повязок, содержащих защитный слой, резервуар с соединением не обязательно в смеси с носителями, необязательно слой, контролирующей скорость высвобождения для доставки соединения на кожу субъекта с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также устройство для закрепления устройства на коже. Можно также использовать матричные чрескожные составы. Пригодные для местного введения составы, например, в глаза или на кожу, предпочтительно представляют собой водные растворы, мази, кремы или гели, известные в данной области техники. Указанные составы могут содержать солюбилизаторы, повышающие тоничность агенты, буферные вещества и консерванты.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинации с одним или более терапевтических агентов (фармацевтические комбинации). Например, синергетический эффект можно наблюдать при введении в смеси с другими противоопухолевыми или антипролиферативными агентами, такими как ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологической ответной реакции, антитела, цитотоксины, антигормоны, антиандрогены, препятствующие развитию кровеносных сосудов агенты, ингибиторы киназ, ингибитор пан-киназы или ингибитор фактора роста.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинации с одним или более пригодных эксципиентов, которые выбраны из группы, включающей кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал из тапиоки, крахмальную пасту, предварительно желатинизированный крахмал, сахара, желатин, природные

камеди, синтетические камеди, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, алюмосиликат магния, поливинилпирролидон, тальк, карбонат кальция, порошкообразную целлюлозу, декстраны, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, агар-агар, карбонат натрия, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, полакрилин калия, натриевую соль гликолята крахмала, глины, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, прочие гликоли, лаурилсульфат натрия, гидрированное растительное масло, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло, соевое масло, стеарат цинка, олеат натрия, этилолеат, этиллаурат, диоксид кремния и их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ по пунктам 12 и 13 формулы изобретения, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента. Дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевое лекарственное средство, обезболивающее средство, противорвотное средство, антидепрессант и противовоспалительный агент. Кроме того дополнительный терапевтический агент включает различные ингибиторы киназы Raf или ингибиторы MEK, mTOR, HSP90, АКТ, PI3K, CDK9, PAK, протеинкиназы C, киназы MAP, киназы MAPK или ERK, и его вводят субъекту одновременно с соединением по настоящему изобретению.

Например, добавление ингибитора киназы MEK в комбинации с ингибитором киназы Raf приводит к существенному ингибированию передачи сигнала ERK и, соответственно, снижает пролиферацию и трансформацию клеток. Так как лечение ингибитором MEK в отдельности приводит к токсичности, ограничивающей дозу в клинической практике, комбинация ингибитора Raf с ингибитором MEK представляет собой более эффективную стратегию лечения. Примерами ингибиторов MEK являются AS703026 (EMD Serono), MSC1936369B (EMD Serono), GSK1120212 (GlaxoSmithKline), AZD6244 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), PD-0325901 (Pfizer), ARRY-438162

(Array BioPharma), RDEA119 (Ardea Biosciences Inc.), GDC0941 (Genentech), GDC0973 (Genentech), TAK-733 (Millennium Pharmaceuticals Inc.), RO5126766 (Hoffmann-La Roche) и XL-518 (Exelixis).

5 В другом варианте предлагаются комбинации и способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, как описано в разделе Краткое изложение сущности настоящего изобретения, (ингибитор Raf) и по крайней мере одного ингибитора протеинкиназы MEK.

10 Если соединения по настоящему изобретению вводят в комбинации с другими лекарственными средствами, то дозы одновременно вводимых лекарственных средств изменяются в зависимости от типа совместно вводимого лекарственного средства, конкретного лекарственного средства, состояния, подлежащего лечению, и т.п.

15 В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические комбинации, например набор, содержащий (а) первый агент, который представляет собой соединение по настоящему изобретению, раскрытое в данном описании, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и (б) по крайней мере один дополнительный агент. Набор может включать инструкцию по применению.

20 Термин «совместное введение», использованный в данном описании, обозначает введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включает курсы лечения, согласно которым агенты не обязательно вводят одинаковым способом или в одно и то же время.

25 Термин «фармацевтическая комбинация», использованный в данном описании, обозначает продукт, полученный при смешивании или комбинировании нескольких активных ингредиентов, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных агентов. Термин «фиксированная комбинация» обозначает, что активные ингредиенты, например соединение формулы I и совместный агент, вводят пациенту одновременно в виде единой лекарственной формы. Термин «нефиксированная комбинация»  
30 обозначает, что активные ингредиенты, например соединение формулы I и совместный агент, вводят пациенту в виде отдельных лекарственных форм одновременно или последовательно без каких-либо ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективный уровень

обоих соединений в организме пациента. Последний вариант также можно использовать для комбинированной терапии, например при введении трех или более активных агентов.

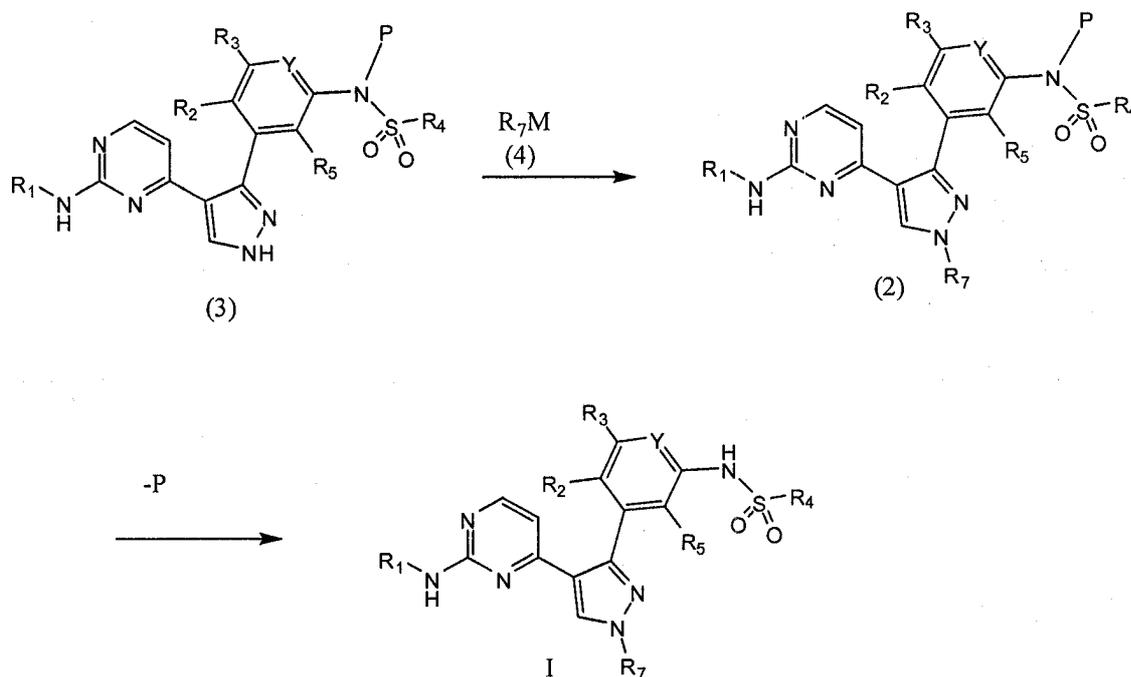
Способы получения соединений по настоящему изобретению

5 В настоящем изобретении также предлагаются способы получения соединений по настоящему изобретению. При проведении описанных реакций может возникнуть необходимость защищать реакционноспособные функциональные группы, например гидроксигруппу, аминогруппу, иминогруппу, тиогруппу или карбоксильные группы, если указанные группы  
10 должны содержаться в конечном продукте, с целью исключить их участие в реакциях. Для введения используют известные на практике пригодные защитные группы, см. например, T.W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons (1991).

Соединения формулы I можно получать, как показано ниже на схеме I:

15

Схема I



20

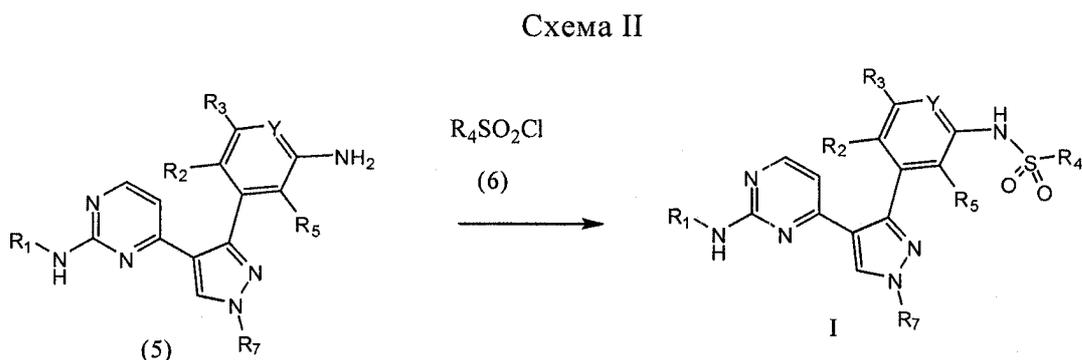
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> и Y определены в разделе Краткое описание сущности изобретения, а P обозначает пригодную защитную группу (например, MEM, MOM, SEM, R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> и т.п.), и M обозначает уходящую группу (например, хлор, бром, иод, метансульфонилокси, пара-толуолсульфонилокси и т.п.).

Соединение формулы I можно получать после удаления защитной группы P в

соединении формулы 2 (например, при обработке сильной кислотой, такой как соляная кислота, в протонном растворителе, таком как метанол или вода, причем Р обозначает группу MEM, MOM или SEM, или при обработке водным или метанольным раствором карбоната натрия или калия, необязательно в присутствии соразтворителя, такого как толуол, причем Р обозначает вторую сульфонильную группу R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>).

Соединения формулы 2 можно получать при взаимодействии соединения формулы 3 с алкилирующим агентом формулы 4 в пригодном растворителе (например, ДМФА, ДМСО и т.п.) и в присутствии пригодного основания (например, карбоната калия, гидрида натрия и т.п.). Реакцию проводят при температуре от приблизительно 0°С до приблизительно 150°С в течение приблизительно 24 ч до полного завершения. Реакционную смесь затем необязательно обрабатывают в условиях удаления защитных групп.

Соединения формулы I можно также получать, как показано ниже на схеме II:

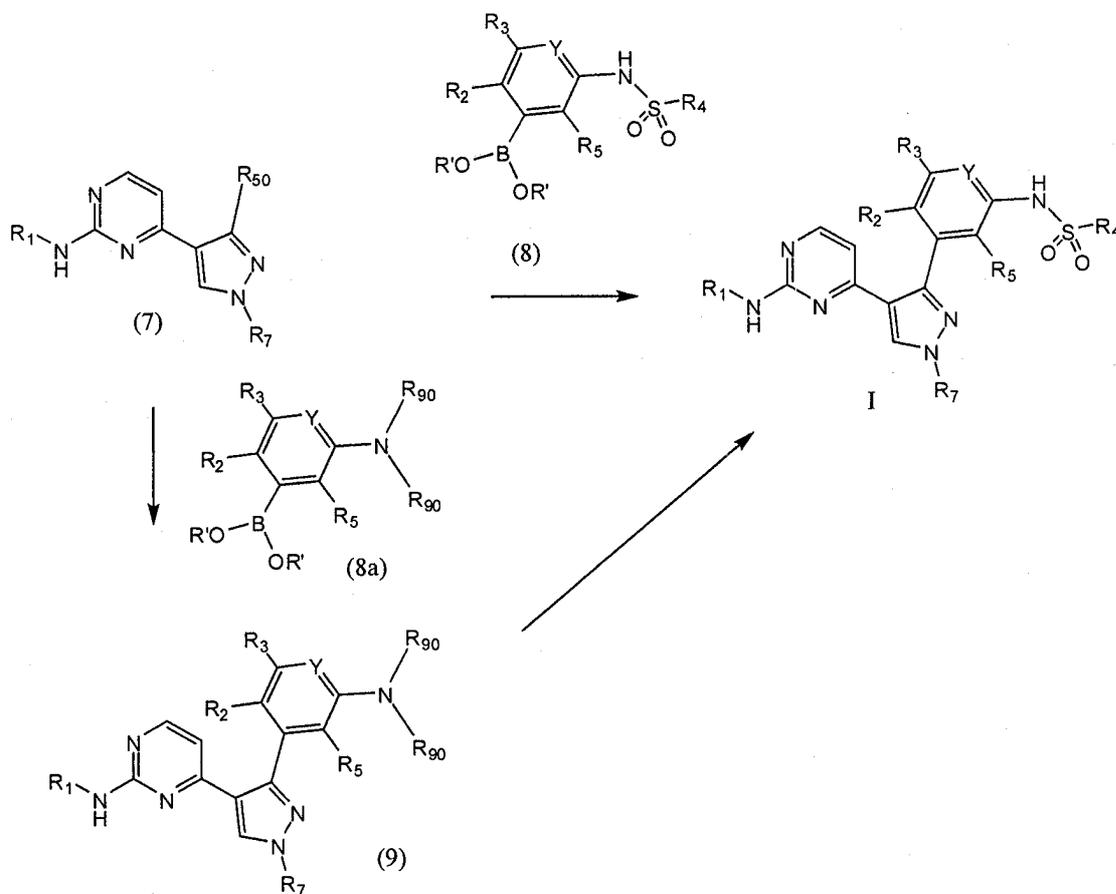


где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и Y определены в разделе Краткое изложение сущности изобретения. Соединения формулы I можно получать при взаимодействии соединения формулы 5 с сульфурирующим реагентом формулы 6 в присутствии пригодного основания (например, пиридина, триэтиламина, 4-(N,N-диметиламино)пиридина и т.п.) в пригодном растворителе (таким как пиридин, дихлорметан, 2-метилТГФ и т.п.). Реакцию проводят при температуре от приблизительно 0°С до приблизительно 100°С в течение приблизительно 24 ч до полного завершения. Реакционную смесь затем необязательно обрабатывают в условиях удаления защитных групп. В некоторых случаях сульфурирующий реагент может вступать в реакцию дважды с образованием бис-сульфонильного производного. В этом случае бис-сульфонильное производное можно превратить

5 в соединение формулы а при обработке пригодным основанием (например, гидроксидом натрия или калия или карбонатом натрия или калия) в протонном растворителе, таком как метанол или вода, необязательно в присутствии соразтворителя, такого как толуол или 2-метилТГФ. Реакцию проводят при температуре от приблизительно 20°С до приблизительно 100°С в течение приблизительно 24 ч до полного завершения.

Соединения формулы I можно получать, как показано ниже на схеме III:

Схема III



10 где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и Y определены в разделе Краткое изложение сущности изобретения, R<sub>50</sub> обозначает уходящую группу (например, иод, бром, хлор, трифторметансульфилокси группу и т.п.), каждый из радикалов R' может обозначать, например, водород, метил и т.п. или две группы R' вместе образуют циклический боронатный эфир. Каждая из двух групп R<sub>90</sub> обозначает водород

15 или две группы R<sub>90</sub> вместе обозначают пригодные азот-защитные группы (например, одна из групп R<sub>90</sub> обозначает водород, а другая группа обозначает группу BOC). Соединение формулы Ia можно получать при взаимодействии

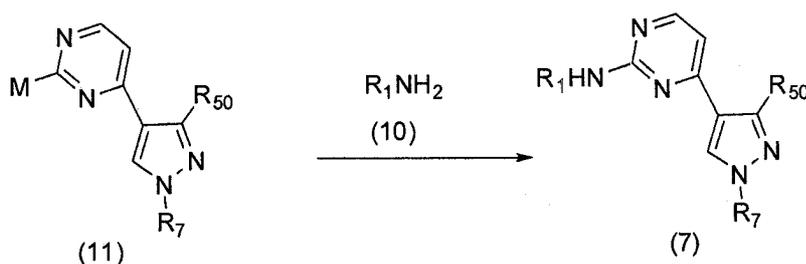
соединения формулы 7 с соединением формулы 8 в присутствии пригодного катализатора на основе переходного металла (например, тетраакис(трифенилфосфинпалладий)(0) или  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , в пригодном растворителе (например, диметиловый эфир, диоксан, толуол, этанол и т.п.) и в присутствии пригодного основания (например, безводного карбоната калия или водного раствора карбоната натрия и т.п.). Реакцию проводят при температуре от приблизительно  $20^\circ\text{C}$  до приблизительно  $120^\circ\text{C}$  в течение приблизительно 24 ч до полного завершения. Затем реакционную смесь необязательно обрабатывают в условиях удаления защитных групп.

Соединение формулы 1 также можно получать в условиях, аналогичных реакции Сузуки, при этом соединение формулы 7 взаимодействует с соединением формулы 8а и образуется соединение формулы 9. После удаления защитных групп  $\text{R}_{90}$ , реакции сульфирования, как показано на схеме II, получают соединение формулы Ia.

Специалисту в данной области техники представляется очевидным, что можно использовать другие реакции конденсации металлоорганических соединений в присутствии реагентов на основе олова (реакция Стилла) или цинка (реакция Негиши) вместо реакции Сузуки в присутствии реагентов на основе бора, показанной на схеме III.

Соединения формулы 7 получают, как показано на схеме IV:

Схема IV

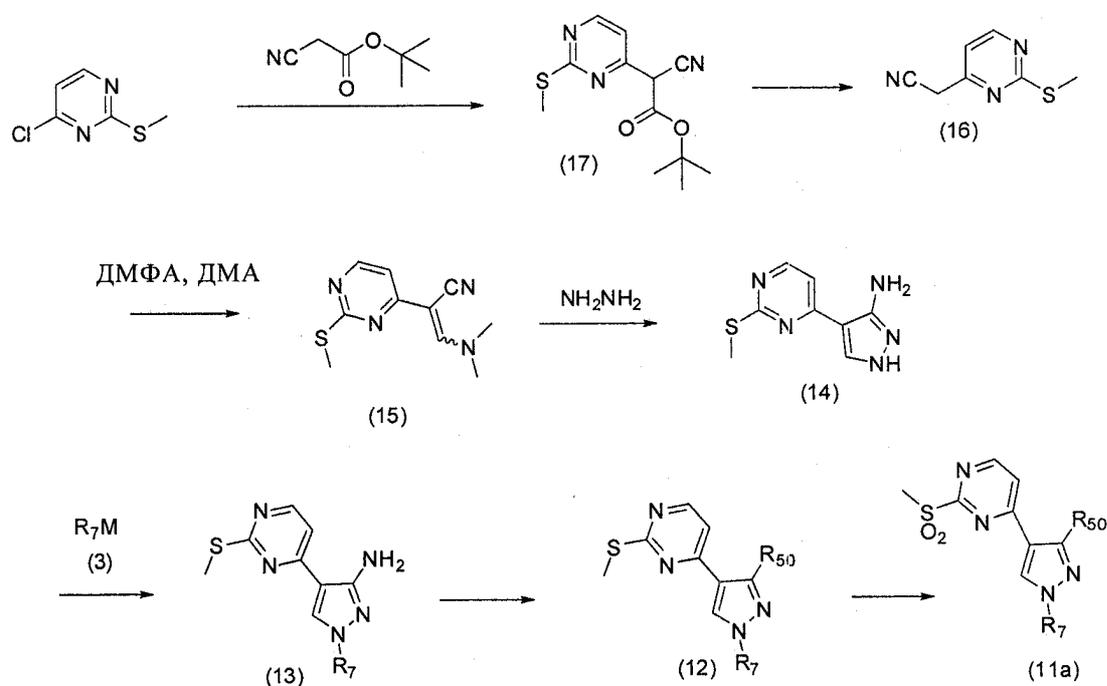


В этом случае M обозначает уходящую группу (например, хлор, бром, иод, метансульфонил и т.п.),  $\text{R}_{50}$  обозначает уходящую группу (например, иод, бром, хлор, трифторметансульфонилгруппу и т.п.), а  $\text{R}_7$  определен в разделе Краткое изложение сущности изобретения. Соединение формулы 7 можно получать при взаимодействии содержащего аминогруппу соединения формулы 10 с соединением формулы 11. Реакцию проводят в присутствии пригодного

основания (например, триэтиламина, карбоната калия и т.п.) в растворителе, таком как изопропанол, ДМСО, NMP или диоксан, при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 120°C. В некоторых случаях проводят дальнейшие превращения введенной группы R<sub>1</sub> с образованием конечной требуемой группы R<sub>1</sub>.

Соединения формулы 11а, которые включены в подгруппу соединений формулы 11, где М обозначает метансульфонил, получают, как показано на схеме V:

Схема V



где R<sub>7</sub> и R<sub>50</sub> определены в разделе Краткое изложение сущности изобретения. Соединение формулы 11а получают при взаимодействии соединения формулы 12 с пригодной окислительной системой (например, метаклорпербензойная кислота в дихлорметане, или система Oxone™ в водном растворе метанола и т.п.) при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 50°C. Реакцию проводят в течение 24 ч до полного завершения.

Соединение формулы 12, где R<sub>50</sub> обозначает хлор, бром или иод, в свою очередь получают при взаимодействии соединения формулы 13, содержащего аминогруппу, с пригодным диазотирующим реагентом (например, азотистая кислота в комбинации с галогенидом меди (I), изоамилнитрит в комбинации с

иодидом/метилениодидом меди (I), изоамилнитрит в комбинации с трифторидом бора, иодом, иодидом калия в ацетонитриле и т.п.). Реакцию проводят при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 80°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 6 ч до полного завершения.

5 Соединение формулы 13 получают при взаимодействии соединения формулы 14 с соединением формулы 3, как показано на схеме I.

Соединение формулы 14 получают циклизацией енаминонитрила формулы 15 в присутствии гидразина или соли гидразина в пригодном растворителе (например, в этаноле и т.п.). Реакцию проводят при температуре от  
10 приблизительно 25 до приблизительно 100°C в течение от приблизительно 1 ч до приблизительно 24 ч до полного завершения.

В другом варианте соединение формулы 13 получают из соединения формулы 15 в одну стадию при взаимодействии соединения формулы 15 с монозамещенным гидразином R<sub>7</sub>NH-NH<sub>2</sub>. Реакцию проводят при температуре от  
15 приблизительно 25 до приблизительно 100°C в течение от приблизительно 1 ч до приблизительно 24 ч до полного завершения.

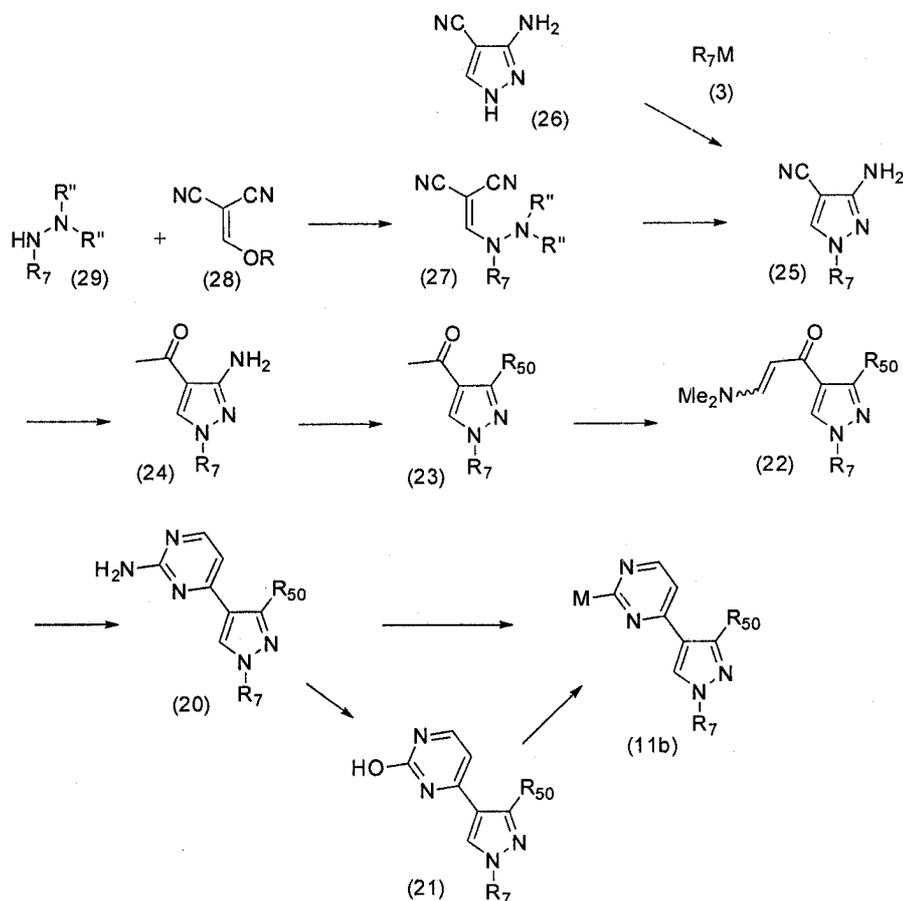
Соединение формулы 15, в свою очередь, получают при взаимодействии соединения формулы 16 с ДМФА-диметилацеталем или реагентом Бредерека  
20 необязательно в присутствии соразтворителя, такого как ДМФА, при температуре от приблизительно 50 до приблизительно 150°C. Реакцию проводят в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения.

Соединение формулы 16 получают при обработке соединения формулы 17 пригодной кислотой (например, пара-толуолсульфокислотой и т.п.) в пригодном инертном растворителе (например, толуоле и т.п.). Реакцию проводят при  
25 температуре от приблизительно 50 до приблизительно 120°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения.

Соединение формулы 17 получают при взаимодействии 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина с трет-бутилцианоацетатом в присутствии пригодного основания (например, гидрида натрия и т.п.) в пригодном растворителе  
30 (например, ДМСО и т.п.) при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 80°C. Реакцию проводят в течение от приблизительно 1 ч до приблизительно 24 ч до полного завершения.

Соединения формулы 11b, которые включены в подгруппу соединений формулы 11, где М обозначает галоген, получают, как показано на схеме VI:

Схема VI



5 где  $R_7$  и  $R_{50}$  определены в разделе Краткое изложение сущности изобретения. Соединение формулы 11b, где М обозначает галоген, получают при  
взаимодействии соединения формулы 20 с пригодной диазотирующей системой  
(например, азотистая кислота в комбинации с галогенидом меди (I), нитрит  
натрия в комбинации с пара-толуолсульфокислотой и иодидом калия). Реакцию  
10 проводят при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 80°C в  
течение от приблизительно 1 до приблизительно 6 ч до полного завершения. В  
другом варианте при обработке соединения формулы 20 диазотирующим  
агентом (например, нитритом натрия и т.п.) в присутствии карбоновой кислоты  
(например, трифторуксусной кислоты и т.п.) при температуре от 0 до 40°C в  
15 течение от приблизительно 0,5 ч до приблизительно 6 ч с последующей  
обработкой водным раствором основания (например, водным раствором  
карбоната калия и т.п.) получают соединение формулы 21 (указанное соединение

может существовать в виде таутомерных форм). При обработке соединения формулы 21 хлорирующим агентом (например, оксихлоридом фосфора и т.п.) обязательно в присутствии основания, такого как N,N-диметиланилин или диизопропилэтиламин, и обязательно в присутствии инертного растворителя, такого как ацетонитрил или толуол, и добавки, такой как ДМФА, при температуре от приблизительно 50 до приблизительно 110°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 72 ч, получают соединение формулы 11b, где М обозначает хлор.

Соединение формулы 20 получают, в свою очередь, при взаимодействии соединения формулы 22 с гуанидином или солью гуанидина (например, гуанидинхлоридом или гуанидинкарбонатом) обязательно в присутствии основания (например, гидроксида лития и т.п.) в пригодном растворителе (например, вторбутанола, NMP и т.п.) при температуре от приблизительно 50 до приблизительно 180°C в течение от приблизительно 2 до приблизительно 48 ч.

Соединение формулы 22 получают при взаимодействии соединения формулы 23 с ДМФА-диметилацеталем или реагентом Бредерека, обязательно в присутствии соразтворителя, такого как ДМФА, при температуре от приблизительно 50 до приблизительно 150°C. Реакцию проводят в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения.

Соединение формулы 23, где R<sub>50</sub> обозначает хлор, бром или иод, получают при взаимодействии соединения формулы 24, содержащего аминогруппу, с пригодной диазотирующей системой (например, азотистая кислота в комбинации с галогенидом меди (I), нитрит натрия в комбинации с паратолуолсульфокислотой и иодидом калия или изоамилнитрил в комбинации с трифторид бора-ТГФ, иодом, иодидом калия и ацетонитрилом). Реакцию проводят при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 80°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 6 ч до полного завершения.

Соединение формулы 24, в свою очередь, получают при взаимодействии соединения формулы 25 с металлоорганическим соединением, таким как метиллитий, комплекс метиллитий-бромид лития или галогенид метилмагния, в инертном растворителе, таком как ТГФ, эфир или циклопропилметилловый эфир, при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 100°C с последующей

обработкой водным раствором для остановки реакции. Реакцию проводят в течение от приблизительно 2 до приблизительно 48 ч до полного завершения.

Соединение формулы 25 получают при взаимодействии соединения формулы 26 с соединением формулы 3, как показано на схеме I. В другом варианте соединения формулы 25 получают из соединения формулы 27, где обе группы R'' вместе образуют чувствительную к кислоте защитную группу (например, имин, такой как бензилиден, или карбамат, такой как трет-бутилкарбамат). Реакцию проводят при обработке соединения формулы 27 водным раствором кислоты (например, концентрированной соляной кислоты и т.п.) в растворителе, таком как этанол, при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 100°C. Предпочтительно два радикала R'' вместе образуют имин, такой как бензилиден.

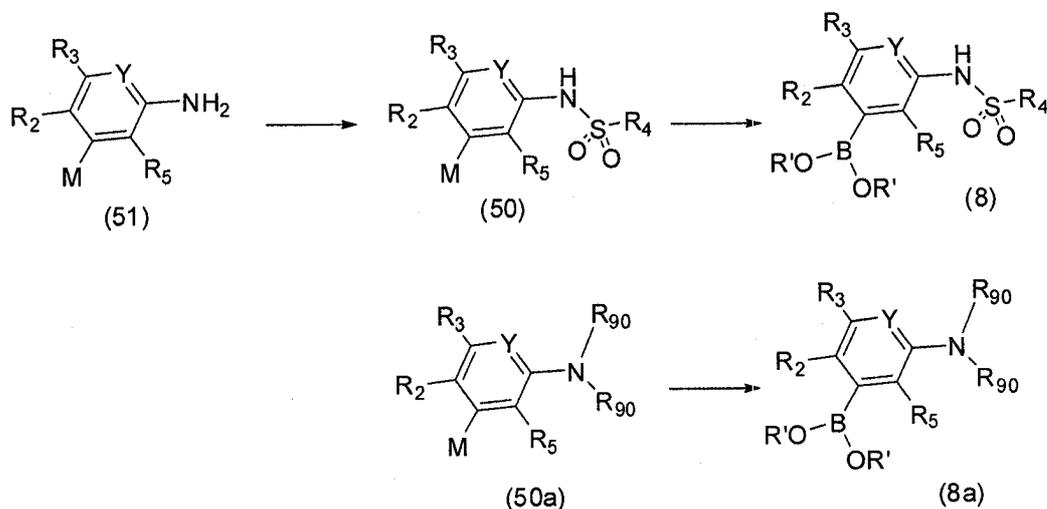
Соединение формулы 27, в свою очередь, получают при взаимодействии соединения формулы 28 с соединением формулы 29, причем две группы R'' вместе образуют чувствительную к кислоте защитную группу (например, имин, такой как бензилиден, или карбамат, такой как трет-бутилкарбамат). Реакцию проводят в растворителе (например, в толуоле, метаноле или этаноле) при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 120°C, необязательно в присутствии катализатора, такого как диметиламинопиридин, в течение от приблизительно 1 ч до приблизительно 24 ч до полного завершения. Необязательно реакцию проводят в инертном растворителе (например, ТГФ и т.п.) в присутствии основания (например, н-бутиллития и т.п.) при температуре от приблизительно -80 до приблизительно 25°C в течение от приблизительно 0,5 до приблизительно 12 ч.

Соединение формулы 29 получают с использованием известных в данной области техники методик. Например, соединение формулы 29, где две группы R'' вместе образуют бензилиденовую группу, получают при взаимодействии бензальдегида с монозамещенным гидразином  $R_7NHNH_2$ , в растворителе, таком как этанол или толуол, в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 120°C. В другом варианте реакцию проводят с использованием монозамещенной соли гидразина

(например, гидрохлорида или оксалата и т.п.) в присутствии основания (например, ацетата натрия или триэтиламина).

Соединения формулы 8 и 8a получают, как показано на схеме VII:

Схема VII



5

10

15

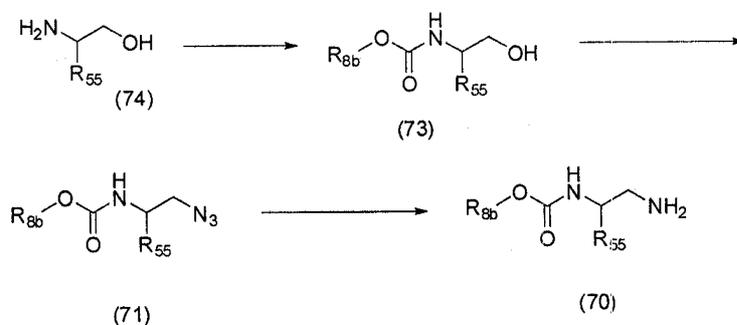
20

где  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $Y$  определены в разделе Краткое изложение сущности настоящего изобретения,  $M$  обозначает уходящую группу (например, иод, бром, хлор, трифторметансульфонилокси группу и т.п.), причем каждый радикал  $R'$  может обозначать, например, водород, метил и т.п., или две группы  $R'$  вместе образуют циклический боронатный эфир. Две группы  $R_{90}$  каждая обозначают водород или две группы  $R_{90}$  вместе образуют пригодную азот-защитную группу (например, одна группа  $R_{90}$  обозначает водород, а другая обозначает группу ВОС). Соединения формулы 8 или 8a получают при взаимодействии соединения формулы 50 или формулы 50a, соответственно, с диборпроизводным (например, бис(пинаколато)дибор и т.п.) в присутствии пригодного катализатора на основе переходного металла (например,  $PdCl_2(dppf)$ ), и пригодного основания (например, ацетата калия и т.п.) в пригодном растворителе (например, толуоле, диоксане и т.п.). Реакцию проводят при температуре от приблизительно  $20^{\circ}C$  до приблизительно  $120^{\circ}C$  в течение до приблизительно 24 ч до полного завершения. Соединение формулы 50, в свою очередь, получают при сульфонилировании соединения формулы 51, как показано на схеме II. Специалисту в данной области техники представляется очевидным, что соединения формулы 51 или 50a, например, 3-броманилины или N-ВОС-

защищенные 3-броманилины, можно получать различными способами, включая, но не ограничиваясь только ими, описанные в разделе Примеры ниже.

Соединения формулы 70 получают, как показано ниже на схеме VIII:

Схема VIII



где  $R_{8b}$  определен в разделе Краткое изложение сущности настоящего изобретения, а  $R_{55}$  выбран из  $C_1$ - $C_4$ алкила или галогензамещенного  $C_1$ - $C_4$ алкила. Соединение формулы 70 получают при взаимодействии соединения формулы 71 с пригодным восстановителем (например, гидрирование над палладиевым катализатором и т.п.) в пригодном растворителе (например, этанол или этилацетат) при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 75<sup>o</sup>C в течение от приблизительно 0,5 до приблизительно 12 ч.

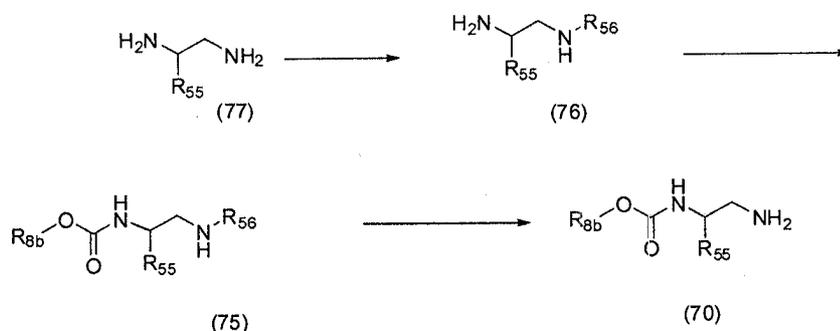
Соединение формулы 71, в свою очередь, получают в две стадии, на первой стадии превращают гидроксильную группу в соединении формулы 73 в пригодную уходящую группу, а затем замещают ее азид-анионом. На первой стадии используют трибромид фосфора или метансульфонилхлорид в комбинации с пригодным основанием, таким как триэтиламин. Реакции проводят в пригодном растворителе (например, дихлорметан и т.п.) при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 50<sup>o</sup>C. На второй стадии замещение проводят с использованием азидного реагента (например, азид натрия и т.п.) в пригодном растворителе (например, ДМФА, ДМСО) при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 150<sup>o</sup>C. Реакцию проводят в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения. В другом варианте реакцию проводят в одну стадию при взаимодействии соединения формулы 73 с фосфиновым реагентом (например, трифенилфосфин и т.п.) и азодикарбоксилатным реагентом (например, диэтилазодикарбоксилат и т.п.) в присутствии азотистоводородной кислоты (образуется *in situ* из азид,

такого как азид натрия, и кислоты). Реакцию проводят при температуре от приблизительно  $-80^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $75^{\circ}\text{C}$  в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения.

Соединение формулы 73 получают при взаимодействии соединения формулы 74 с хлорформиатом (например, метилхлорформиат и т.п.) или в другом варианте с алкоксикарбоксилатом, например, ди-трет-бутилдикарбоксилатом. Реакцию проводят в инертном растворителе (например, дихлорметан и т.п.) при температуре от приблизительно  $-80$  до приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$  в течение от приблизительно 1 до приблизительно 12 ч до полного завершения. Не обязательно используют основание, такое как триэтиламин. Реакцию также можно проводить в двухфазной системе, состоящей из таких растворителей как ТГФ или диоксан и водного раствора основания, например, водного раствора бикарбоната натрия, при температуре приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$  в течение от приблизительно 2 до приблизительно 16 ч.

Соединение формулы 70 также можно получать как показано ниже на схеме IX:

Схема IX



где  $\text{R}_{8b}$  определен в разделе Краткое изложение сущности настоящего изобретения,  $\text{R}_{55}$  выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила или галогензамещенного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила, а  $\text{R}_{56}$  обозначает пригодную защитную группу, например, бензилоксикарбонил (Cbz). Соединение формулы 70 получают после удаления защитной группы в соединении формулы 75. Например, соединение формулы 70 получают при взаимодействии соединения формулы 75, где  $\text{R}_{56}$  обозначает Cbz, в пригодной восстанавливающей системе (например, гидрированием над палладиевым

катализатором и т.п.) в пригодном растворителе (например, этанол, метанол, метил-трет-бутиловый эфир или этилацетат) при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 75°C, необязательно в присутствии кислоты, такой как соляная, в течение от приблизительно 0,5 до приблизительно 12 ч. В другом варианте удаление защитной группы проводят при трансферном гидрировании с использованием пригодного донора водорода, например, муравьиной кислоты, формиата аммония или 1,4-циклогексадиена. Соединение формулы 75, в свою очередь, получают при взаимодействии соединения формулы 76 с хлорформиатом (например, метилхлорформиат и т.п.) или в другом варианте с алкоксикарбоксилатом, например, ди-трет-бутилдикарбоксилатом. Реакцию проводят в инертном растворителе (например, дихлорметан и т.п.) при температуре от приблизительно -80 до приблизительно 25°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения.

Необязательно добавляют основание, такое как триэтиламин. Реакцию так же можно проводить в двухфазной системе, состоящей из растворителя, такого как ТГФ или диоксан, и водного раствора основания, например, водного раствора бикарбоната натрия, при температуре приблизительно 25°C в течение от приблизительно 2 до приблизительно 16 ч. Соединение формулы 76 получают при введении защитной группы в соединение формулы 77. Условия введения защитной группы выбирают таким образом, чтобы получить предпочтительно или в основном индивидуальный изомер соединения формулы 76. В другом варианте выбирают такие условия, в которых существует незначительная вероятность образования индивидуального изомера соединения формулы 77, или она полностью отсутствует, но тем не менее соединение формулы 76, можно выделить с достаточной степенью чистоты для дальнейшего использования в синтезе. Способы получения соединения с такой степенью чистоты включают кристаллизацию свободного основания или соли. Соединение формулы 76, где R<sub>56</sub> обозначает Cbz, получают при взаимодействии соединения формулы 77 с бензилхлорформиатом. Реакцию проводят в инертном растворителе (например, дихлорметан и т.п.) при температуре от приблизительно -80 до приблизительно 25°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч до полного завершения. Необязательно используют основание, такое как триэтиламин.

Реакцию также можно проводить в двухфазной системе, содержащей растворитель, такой как ТГФ или диоксан, и водный раствор основания, такого как водный раствор бикарбоната натрия, при температуре приблизительно 25°C в течение от приблизительно 2 до приблизительно 24 ч. Вместо свободного основания можно использовать соль соединения формулы 77 в комбинации с основанием, таким как триэтиламин или карбонат натрия.

Специалисту в данной области техники представляется очевидным, что соединение формулы 70 может представлять собой как индивидуальный энантиомер, так и смесь энантиомеров, и что соединение формулы 70 в форме индивидуального энантиомера можно получить при использовании в качестве исходного соединения соответствующего индивидуального энантиомера соединения формулы 74 или 77.

Примеры получения соединения формулы Ia приведены в разделе Примеры ниже.

#### Дополнительные способы получения соединений по настоящему изобретению

Соединение по настоящему изобретению можно получать в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли при взаимодействии соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. В другом варианте фармацевтически приемлемую основно-аддитивную соль соединения по настоящему изобретению получают при взаимодействии соединения в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием.

В другом варианте солевые формы соединений по настоящему изобретению получают с использованием солей в качестве исходных или промежуточных соединений.

Соединения по настоящему изобретению в форме свободной кислоты или свободного основания получают из соответствующих основно-аддитивных и кислотно-аддитивных солей. Например, соединение по настоящему изобретению в форме кислотно-аддитивной соли можно превратить в соответствующее свободное основание при обработке соответствующим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение по

настоящему изобретению в форме основно-аддитивной соли можно превратить в соответствующую свободную кислоту при обработке соответствующей кислотой (например, соляной и т.п.).

5 Соединения по настоящему изобретению в неокисленной форме можно получать из N-оксидов по настоящему изобретению при обработке восстановителем (например, серой, диоксидом серы, трифенилфосфином, боргидридом лития, боргидридом натрия, трихлоридом фосфора, трибромидом фосфора и т.п.) в пригодном инертном органическом растворителе (например, ацетонитриле, этаноле, водном растворе диоксана и т.п.) при температуре от 0 до 80°C.

15 Пролекарства соединений по настоящему изобретению получают по известным специалистам в данной области техники способам (см. например Saulnier и др., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 4, с.1985 (1994)). Например, пригодные пролекарства можно получать при взаимодействии немодифицированного соединения по настоящему изобретению с пригодным карбамилирующим агентом (например, 1,1-ацилоксиалкилкарбанохлоридат, пара-нитрофенилкарбонат и т.п.).

20 Защищенные производные соединений по настоящему изобретению получают по известным специалистам в данной области техники способам. Подробное описание способов введения защитных групп и их удаления приведено в книге T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3-е издание, John Wiley and Sons, Inc. (1999).

25 Соединения по настоящему изобретению можно получать по известной методике или способам по настоящему изобретению, в виде сольватов (например, гидратов). Гидраты соединений по настоящему изобретению получают стандартным методом при перекристаллизации из смеси водный/органический растворитель с использованием таких органических растворителей как диоксан, тетрагидрофуран или метанол.

30 Соединения по настоящему изобретению можно получать в виде индивидуальных стереоизомеров при взаимодействии рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим реагентом с образованием пары диастереомеров, после разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. Разделение энантиомеров можно проводить с

использованием ковалентных диастереомерных производных соединений по настоящему изобретению, предпочтительно диссоциирующих комплексов (например, кристаллических солей диастереомеров). Диастереомеры характеризуются различными физическими свойствами (например, температурой плавления, кипения, растворимостью, реакционной способностью и т.п.) и их можно разделить простым методом с использованием различий в указанных свойствах. Диастереомеры можно разделять хроматографией или предпочтительно с использованием способов разделения/выделения, основанных на различиях в растворимости. Оптически чистые энантиомеры затем выделяют вместе с разделяющим агентом с использованием любого способа, не приводящего к рацемизации. Более подробное описание способов выделения стереоизомеров соединений по настоящему изобретению из их рацемических смесей приведено в книге Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. (1981).

Таким образом, соединения формулы I можно получать способом, который включает следующие стадии:

(a) реакции, указанные на схемах I-IX и

(b) необязательно превращение соединения по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемую соль,

(c) необязательно превращение соли соединения по настоящему изобретению в соединение в свободной форме,

(d) необязательно превращение неокисленной формы соединения по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемый N-оксид,

(e) необязательно превращение N-оксида соединения по настоящему изобретению в его неокисленную форму,

(f) необязательно выделение индивидуального изомера, например стереоизомера соединения по настоящему изобретению, из смеси изомеров,

(g) необязательно превращение немодифицированного соединения по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемое пролекарственное производное, и

(h) необязательно превращение пролекарственного производного соединения по настоящему изобретению в его немодифицированную форму.

Получение исходных материалов не описано подробно, так как исходные соединения известны или их получают по известным методикам или как описано в разделе Примеры ниже.

5 Специалисту в данной области техники представляется очевидным, что описанные выше превращения приведены только для иллюстрации способов получения соединений по настоящему изобретению, и что можно использовать также другие известные способы.

#### Примеры

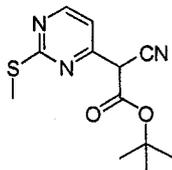
10 Приведенные ниже промежуточные соединения и примеры иллюстрируют получение соединений формулы I по настоящему изобретению, но не ограничивают его объем.

#### Список использованных сокращений

Cbz	бензилоксикарбонил
BOC	трет-бутоксикарбонил
CP	пролиферация клеток
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
(PdCl <sub>2</sub> (dppf))	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ДМА	N,N-диметилацетамид
ДМАР	N,N-диметиламинопиридин
ДМФА	N,N-диметилформаид
ДМФА ДМА	N,N-диметилформаид диметилацеталь
ДМСО	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
ЖХВР	жидкостная хроматография высокого разрешения
iPrOAc	изопропилацетат
Ms	метансульфонил
2-метилТГФ	2-метилтетрагидрофуран
NMP	N-метилпиролидинон
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
pTsOH	пара-толуолсульфоновая кислота

Промежуточное соединение

Трет-бутиловый эфир циано(2-метилтиопиримидин-4-ил)уксусной кислоты

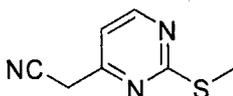


5 В суспензию гидрида натрия (7,15 г, 179 ммоль, 60% в масле) в ДМСО (100 мл) при 23°C добавляли трет-бутилцианоацетат (24,8 г, 170 ммоль), после прекращения выделения водорода добавляли 4-хлор-2-метилтиопиримидин (13,7 г, 85 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ и реакцию останавливали при добавлении  
10 охлажденного льдом насыщенного хлорида аммония (300 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали водой (2×200 мл). В твердое вещество добавляли гексан (300 мл) и полученную суспензию нагревали при 60°C в течение 1 ч и затем охлаждали до КТ. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали гексаном, при этом получали указанное в заголовке  
15 соединение. МС: m/z 266,0 (M+1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

Промежуточное соединение

(2-Метилтиопиримидин-4-ил)ацетонитрил

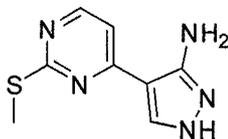


20 В раствор промежуточного трет-бутилового эфира циано(2-метилтиопиримидин-4-ил)уксусной кислоты (5,3 г, 20 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) добавляли пара-толуолсульфоновую кислоту (800 мг). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч,  
25 охлаждали до КТ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1н. водным раствором гидроксида натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 3:1), при этом получали указанное в заголовке соединение. МС: m/z 166,0 (M+1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,56 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

Промежуточное соединение

4-(2-(Метилтио)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин



5

Стадия 1

3-(Диметиламино)-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)акрилонитрил

В промежуточный (2-метилтиопиримидин-4-ил)ацетонитрил (2,62 г, 15,7 ммоль) добавляли N,N-диметилформаид диметилацеталь (30 мл) и полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток использовали без дополнительной очистки.

10

Стадия 2

4-(2-(Метилтио)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин

Смесь неочищенного 3-(диметиламино)-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)акрилонитрила, полученного на предыдущей стадии (все количество) и моногидрата гидразина (2,36 мл, 47 ммоль) в безводном этаноле (75 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали, затем распределяли между этилацетатом и соевым раствором. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент метанола в дихлорметане, от 2 до 5%), при этом получали 4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин. МС: m/z 208,0 (M+1).

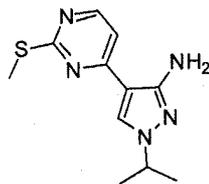
20

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,23 (ушир. s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

25

Промежуточное соединение

1-Изопропил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-амин



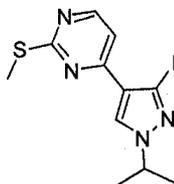
Промежуточный 4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-амин (10,0  
5 г, 40 ммоль) растворяли в ТГФ (200 мл), затем добавляли 2-иодпропан (6,3 мл,  
63 ммоль) и метоксид натрия (25 мас.% раствор в метаноле, 14,3 мл, 63 ммоль).  
Полученную реакционную смесь нагревали при 50°C при перемешивании в  
атмосфере азота в течение 3 суток, затем концентрировали в вакууме. Остаток  
переносили в этилацетат (200 мл) и промывали водным раствором карбоната  
10 калия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и  
концентрировали, при этом получали остаток коричневого цвета. Остаток  
очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат), при этом  
получали 1-изопропил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-амин в  
виде твердого вещества. МС: m/z 250,1 (M+1).

15 <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23 (d, J 5,6 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,83 (d, J 5,6  
Гц, 1H), 5,23 (d, J 2,8 Гц, 2H), 4,21-4,25 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,37 (d, J 6,8 Гц,  
6H).

Аналогичным методом получали 1-этил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-  
1Н-пиразол-3-амин и 1-метил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-  
20 амин.

Промежуточное соединение

4-(3-Иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидин



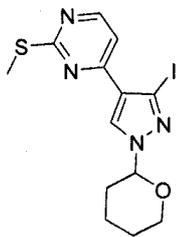
Смесь промежуточного 1-изопропил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-  
25 пиразол-3-амина (4,0 г, 16,0 ммоль), изопентилнитрита (13,2 г, 112 ммоль) и  
иодистого метилена (30 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. Летучие  
вещества удаляли в вакууме, при этом получали темный остаток, который  
очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 2:1), при

этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. МС: m/z 361,1 (M+1).

Аналогичным методом получали 4-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидин, 4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидин и 4-(3-иод-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидин.

Промежуточное соединение

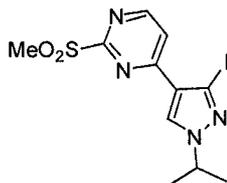
4-(3-Иод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидин



Раствор 4-(3-иод-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидина (270 мг, 0,85 ммоль) и моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (32 мг, 0,17 ммоль) в 3,4-дигидро-2Н-пиране (1 мл) нагревали при 60°C в течение 5 ч. Охлажденную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 10% этилацетат в гексане), при этом получали указанное в заголовке соединение. МС: m/z 402,7 (M+1).

Промежуточное соединение

4-(3-Иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин



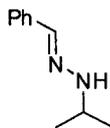
В раствор промежуточного 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидина (4,51 г, 12,5 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (3,65 г, чистота 77%, 16,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 3 ч, затем разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором карбоната калия и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, при этом получали 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-

пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин в виде твердого вещества. МС:  
m/z 393,0 (M+1).

Аналогичным методом получали 4-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин и 4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин.

Промежуточное соединение

1-Бензилиден-2-изопропилгидразин

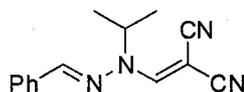


В круглодонную колбу, содержащую безводный ацетат натрия (8,2 г, 0,1 моля) в этаноле (125 мл, 50%) добавляли гидрохлорид изопропилгидразина (11,1 г, 0,1 моля) и бензальдегид (10,6 г, 0,1 моля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь экстрагировали эфиром (3×250 мл). Органические слои объединяли и промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и упаривали в смеси с толуолом (3×), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде масла. МС: m/z 163,3 (M+1).

Аналогичным методом получали 1-бензилиден-2-этилгидразин из исходного оксалата этилгидразина, с использованием метанола и триэтиламина вместо этанола и ацетата натрия, соответственно, и 1-бензилиден-2-метилгидразин из исходного метилгидразина, с использованием метанола в качестве растворителя, без добавления основания.

Промежуточное соединение

2-((2-Бензилиден-1-изопропилгидразинил)метилен)малонитрил

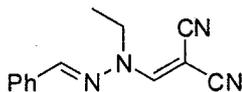


Раствор промежуточного 1-бензилиден-2-изопропилгидразина (12,9 г, 0,079 моля) в безводном ТГФ (200 мл) охлаждали на бане сухой лед/ацетон в атмосфере аргона. В раствор шприцом добавляли н-бутиллитий (1,6 М в гексане, 66 мл, 0,106 моля), полученную смесь перемешивали при температуре сухого льда в течение 5 мин, затем добавляли раствор (2-(этоксиметилен)-малонитрила (13,6 г, 0,11 моля) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь

перемешивали при температуре сухого льда в течение 0,5 ч, затем реакцию останавливали при добавлении насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную реакционную смесь нагревали до КТ и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в этаноле при обработке ультразвуком. Полученный осадок отделяли фильтрованием и промывали небольшим количеством холодного этанола, при этом получали 2-((2-бензилиден-1-изопропилгидразинил)метилен)малононитрил в виде твердого вещества желтого цвета. Маточный раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:1), при этом получали дополнительное количество 2-((2-бензилиден-1-изопропилгидразинил)метилен)малононитрила. МС: m/z 239,2 (M+1).

Промежуточное соединение

2-((2-Бензилиден-1-этилгидразинил)метилен)малононитрил

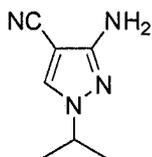


В раствор (2-(этоксиметилен)малононитрила (15,2 г, 0,124 моля) в толуоле (100 мл) добавляли промежуточный 1-бензилиден-2-этилгидразин (18,4 г, 0,124 моля). Полученную смесь выдерживали при КТ до образования осадка. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 ч, осадок отделяли фильтрованием и промывали небольшим количеством холодного этанола, при этом получали 2-((2-бензилиден-1-этилгидразинил)метилен)малононитрил в виде твердого вещества.

Аналогичным методом получали 2-((2-бензилиден-1-метилгидразинил)-метилен)малононитрил.

Промежуточное соединение

3-Амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбонитрил



Смесь промежуточного 2-((2-бензилиден-1-изопропилгидразинил)-метилен)малононитрила (9,42 г, 40 ммоль), концентрированной хлористоводородной кислоты (5 мл) и этанола (50 мл) нагревали с обратным

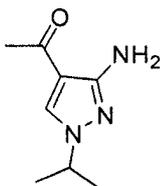
холодильником в течение 20 мин. Полученную реакционную смесь концентрировали и добавляли эфир (50 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком, затем верхний слой эфира отбрасывали. В полученный остаток добавляли водный раствор гидроксида натрия (20 мл, 5н.) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:1), при этом получали 3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбонитрил в виде твердого вещества коричневого цвета. МС: m/z 151,2 (M+1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 1,31 (d, J 7 Гц, 6H).

Аналогичным методом получали 3-амино-1-этил-1Н-пиразол-4-карбонитрил и 3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил.

Промежуточное соединение

1-(3-Амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон



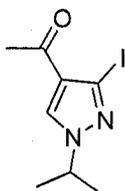
В раствор промежуточного 3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбонитрила (5,29 г, 36,5 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) при 0°С добавляли раствор метилмагнийбромида (3 М в эфире, 56,5 мл, 0,17 моля). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°С и реакцию останавливали при добавлении 10% водного раствора хлористоводородной кислоты до нейтрального pH. Реакционную смесь экстрагировали большим количеством смеси дихлорметан/изопропанол (9:1). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:1, затем этилацетат/метанол, 9:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС: m/z 168,2 (M+1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,18 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (d, J 7 Гц, 6H).

Аналогичным методом получали 1-(3-амино-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)этанон и 1-(3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этанон.

Промежуточное соединение

1-(3-Иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон



5

В раствор промежуточного 1-(3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанона (3,97 г, 24 ммоль) и пара-TsOH\*H<sub>2</sub>O (9,07 г, 48 ммоль, 2 экв.) в ацетонитриле (150 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрита натрия (2,97 г, 43 ммоль, 1,8 экв.) и иодида калия (8,0 г, 48 ммоль, 2,0 экв.) в воде (20 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 10 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали, затем разбавляли водой и нейтрализовали при добавлении водного раствора карбоната натрия до pH 9-10. Затем реакцию экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали раствором тиосульфата натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС: m/z 279,1 (M+1).

15

20

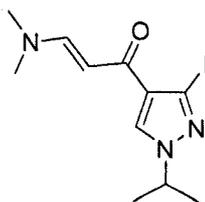
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,51 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,41 (d, J 7 Гц, 6H).

Аналогичным методом получали 1-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)этанон и 1-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этанон.

Промежуточное соединение

25

3-(Диметиламино)-1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он

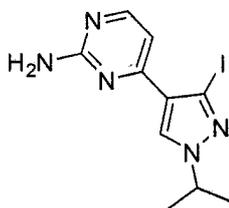


Смесь промежуточного 1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанона (5,0 г, 18,0 ммоль) и N,N-диметилформамид диметилацетата (50 мл) нагревали при 155°C в течение 20 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенное указанное в заголовке соединение. MS m/z 334,0 (M+1).

Аналогичным методом получали 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он и 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он.

Промежуточное соединение

4-(3-Иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин

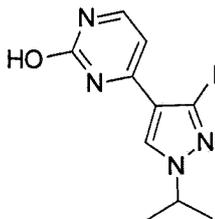


Смесь неочищенного промежуточного 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она (4,0 г, 12,0 ммоль), гидрохлорида гуанидина (2,63 г, 27,6 ммоль), гидроксида лития (635 мг, 27,6 ммоль) и втор-бутанола (50 мл) нагревали при перемешивании в закрытом реакционном сосуде при 110°C в течение 20 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали, затем добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К твердому остатку добавляли этилацетат, смесь обрабатывали ультразвуком. Твердый продукт отделяли фильтрованием, промывали этилацетатом и сушили, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. MS: m/z 330,0 (M+1).

Аналогичным методом получали 4-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин и 4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин.

Промежуточное соединение

4-(3-Иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол

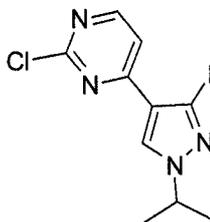


В смесь промежуточного 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (500 мг, 1,52 ммоль) и трифторуксусной кислоты (15 мл) порциями при перемешивании при 0°C добавляли нитрит натрия (314 мг, 4,55 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Неочищенную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором карбоната калия и солевым раствором, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. МС: m/z 331,0 (M+1).

Аналогичным методом получали 4-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол и 4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол.

Промежуточное соединение

2-Хлор-4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин

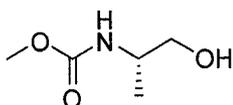


Раствор промежуточного 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ола (438 мг, 1,33 ммоль) в оксихлориде фосфора (10 мл) нагревали при 110°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме, затем осторожно добавляли раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 349,0 (M+1).

Аналогичным методом получали 2-хлор-4-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин и 2-хлор-4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин.

Промежуточное соединение

(S)-Метилловый эфир 1-гидроксипропан-2-илкарбаминовой кислоты

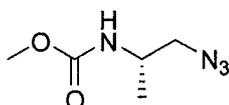


В раствор (S)-аланинола (10 г, 130 ммоль) и бикарбоната натрия (32,8 г, 390 ммоль) в ТГФ-Н<sub>2</sub>О (1:1, 650 мл) при 0°С по каплям добавляли метилхлорформиат (11,4 мл, 143 ммоль). Полученную смесь перемешивали и  
5 через 4 ч нагревали до КТ, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1н. водным раствором гидроксида натрия и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, при этом получали неочищенное указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительной очистки. МС: m/z 134,1 (M+1).

10 Аналогичным методом получали (R)-метилловый эфир 1-гидроксипропан-2-илкарбаминовой кислоты, используя (R)-алининол вместо (S)-аланинола, и (S)-1,1-диметилэтиловый эфир 1-гидроксипропан-2-илкарбаминовой кислоты, используя ди-трет-бутилдикарбонат вместо метилхлорформиата.

Промежуточное соединение

15 (S)-Метилловый эфир 1-азидпропан-2-илкарбаминасовой кислоты



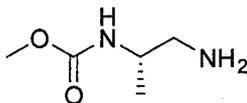
В раствор промежуточного (S)-метилового эфира 1-гидроксипропан-2-илкарбаминасовой кислоты (2,65 г, 20 ммоль) и триэтиламина (7,0 мл, 50 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,91 мл, 23,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем  
20 экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1н. раствором гидроксида натрия и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный мезилат растворяли в сухом ДМФА (70 мл) и добавляли азид натрия (5,2 г, 80 ммоль). Смесь нагревали при  
25 перемешивании при 80°С в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между этилацетатом и соевым раствором. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 8:1), при

этом получали (S)-метилловый эфир 1-азидопропан-2-илкарбаминовой кислоты.  
МС: m/z 159,1 (M+1).

Аналогичным методом получали (R)-метилловый эфир 1-азидопропан-2-илкарбаминовой кислоты и (S)-1,1-диметилэтиловый эфир 1-азидопропан-2-илкарбаминовой кислоты.

Промежуточное соединение

(S)-Метилловый эфир 1-аминопропан-2-илкарбаминасовой кислоты



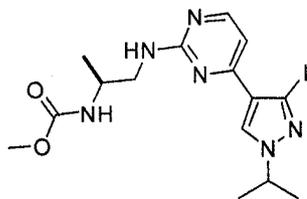
В раствор промежуточного (S)-метилового эфира 1-азидопропан-2-илкарбаминовой кислоты (2,86 г, 18,2 ммоль) в этилацетате (200 мл) добавляли палладий на угле (10%, влажный, 286 мг). Колбу дегазировали и заполняли водородом (баллон, 1 атм.), смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целлита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали, при этом получали неочищенный (S)-метилловый эфир 1-аминопропан-2-илкарбаминасовой кислоты, который использовали без дополнительной очистки. МС m/z 133,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,79 (s, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 1,14 (d, 3H).

Аналогичным методом получали (R)-метилловый эфир 1-аминопропан-2-илкарбаминасовой кислоты и (S)-1,1-диметилэтиловый эфир 1-аминопропан-2-илкарбаминасовой кислоты.

Промежуточное соединение

(S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминасовой кислоты



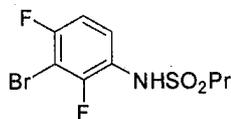
Раствор промежуточного 2-хлор-4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидина (1,4 г, 4,01 ммоль), (S)-метилового эфира 1-аминопропан-2-илкарбаминасовой кислоты (0,8 г, 6 ммоль) и триэтиламина (2,8 мл, 20 ммоль) в

изопропаноле (30 мл) и диоксане (20 мл) нагревали в закрытом сосуде при 125°C в течение 48 ч. Охлажденную смесь концентрировали в вакууме и к остатку добавляли водный бикарбонат натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:2), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/z 445,0 (M+1).

Аналогичным методом получали (R)-метилловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, (S)-трет-бутиловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, 3-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропанен-нитрил, 4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-метилпиримидин-2-амин и N<sup>1</sup>-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилэтан-1,2-диамин.

Промежуточное соединение

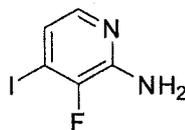
N-(3-Бром-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид



Раствор 3-бром-2,4-дифторанилина (4,16 г, 20 ммоль, EP184384), n-пропансульфонилхлорида (4,6 мл, 40 ммоль), пиридина (8,0 мл), DMAP (97 мл) и ДХМ (100 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч, добавляли водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент гексан/этилацетат, от 8:1 до 3:1), при этом получали указанное в заголовке соединение. МС: m/z 313,9 (M+1).

Промежуточное соединение

3-Фтор-4-иодпиридин-2-амин



В раствор 2-амино-3-фторпиридина (1,0 г, 8,9 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли н-бутиллитий (1,6 М в гексане, 13,9 мл, 22,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавляли раствор иода (10,2 г, 40,1 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, органический экстракт промывали тиосульфатом натрия, бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент гексан/этилацетат, от 8:1 до 2:1), при этом получали указанное в заголовке соединение. МС:  $m/z$  238,9 (M+1).

Аналогичным методом получали 3-хлор-4-иодпиридин-2-амин.

Промежуточное соединение

3-Бром-2,5,6-трифторанилин

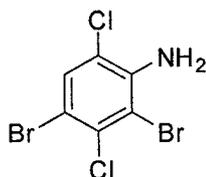


В пробирку для микроволнового реактора добавляли 1-бром-2,3,4,5-тетрафторбензол (1,0 г) и водный раствор гидроксида аммония (28%, 5 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при  $150^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, затем полученную смесь выливали в воду и экстрагировали гексаном. Органический слой разделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 9:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости. МС:  $m/z$  226, 228 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,75 (m, 1H), 3,95 (ушир. s, 2H).

Промежуточное соединение

2,4-Дибром-3,6-дихлоранилин

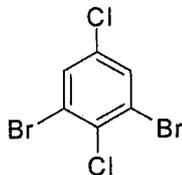


Смесь 2,5-дихлоранилина (0,2 г), N-бромсукцинимиды (0,48 г) и ТГФ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель удаляли, остаток очищали

экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 8:2), при этом получали указанное в заголовке соединение. МС:  $m/z$  318 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение

1,3-Дибром-2,5-дихлорбензол



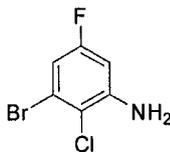
5

Смесь 2,4-дибром-3,6-дихлоранилина (5,0 г), трет-бутилнитрита (3,3 г) и EtOH (50 мл) при перемешивании нагревали в закрытой пробирке при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, остаток очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гексан), при этом получали указанное в заголовке

10 соединение. МС:  $m/z$  303 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение

3-Бром-2-хлор-5-фторанилин



Стадия 1

15

3-Бром-2-хлор-N-(дифенилметилен)-5-фторанилин

Смесь 2,6-дибром-4-фтор-1-хлорбензола (865 мг, 3 ммоль), бензофенонимина (0,61 мл, 3,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137 мг, 0,15 ммоль), трет-бутоксид натрия (432 мг, 4,5 ммоль), (S)-BINAP (280 мг, 0,45 ммоль) и толуола (30 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: градиент гексан/этилацетат, от 40:1 до 20:1), при этом получали указанное в заголовке

20 соединение в виде порошка. МС:  $m/z$  388,9 (M+1).

25

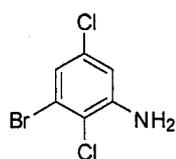
Стадия 2

3-Бром-2-хлор-5-фторанилин

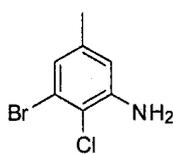
Раствор 3-бром-2-хлор-N-(дифенилметилен)-5-фторанилина (1,16 г) в ТГФ (20 мл) обрабатывали хлористоводородной кислотой (2н., 1,5 мл, 1 экв.) и

полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь экстрагировали  
этилацетатом и объединенные органические фазы промывали соевым  
раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и  
концентрировали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией на  
5 силикагеле (элюент: градиент гексан/этилацетат, от 40:1 до 15:1), при этом  
получали указанное в заголовке соединение, содержащее примесь бензофенона.  
МС: m/z 223,9 (M+1).

Аналогичным методом получали 3-бром-2,5-дихлоранилин, 3-бром-2-хлор-  
5-метиланилин и 3-бром-2,5-дифторанилин.



3-бром-2,5-дихлоранилин



3-бром-2-хлор-5-метиланилин

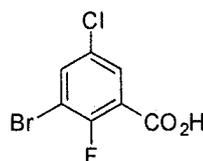


3-бром-2,5-дифторанилин

10

### Промежуточное соединение

### 3-Бром-5-хлор-2-фторбензойная кислота



15

20

25

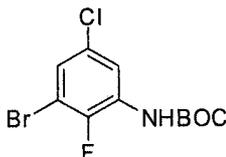
В раствор LDA в ТГФ (полученный из диизопропиламина, 3,38 мл, 24  
ммоль) и n-BuLi (1,6 М, 13,1 мл, 21 ммоль) при -78°C по каплям добавляли  
раствор 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (4,31 г, 20 ммоль). Полученную смесь  
перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем медленно (~ 30-60 мин) переносили  
через трубку при перемешивании при -78°C в смесь сухого льда и ТГФ (40 мл).  
Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем нагревали до КТ (для  
удаления газа), концентрировали и обрабатывали раствором гидроксида натрия  
(1н., 50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (этилацетатный слой  
отбрасывали). Водный слой подкисляли 1 н. хлористоводородной кислотой,  
затем экстрагировали хлороформом (3×400 мл). Экстракт хлороформа сушили  
над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, при этом получали  
неочищенное указанное в заголовке соединение. Продукт содержал небольшое  
количество изомерного продукта 2-бром-6-хлор-3-фторбензойной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР для указанного в заголовке соединения 3-бром-5-хлор-2-фторбензойной кислоты (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (dd 1H, J 2,8, 5,6 Гц), 7,79 (dd, 1H, J 2,8, 5,6 Гц).

Аналогичным методом получали 3-бром-2,6-дифторбензойную кислоту и 3-бром-2-фтор-5-метилбензойную кислоту.

Промежуточное соединение

трет-Бутиловый эфир 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты

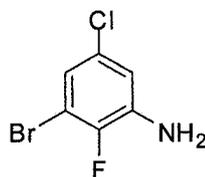


Раствор неочищенной промежуточной 3-бром-5-хлор-2-фторбензойной кислоты (2,03 г, 8 ммоль), дифенилфосфорилиазида (2,07 мл, 9,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (1,67 мл, 9,6 ммоль, 1,2 экв.) в смеси трет-бутанол/толуол (1:1, 25 мл) нагревали при 110°C в течение 36 ч. Полученную смесь концентрировали, и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент гексан/этилацетат, от 30:1 до 10:1), при этом получали указанное в заголовке соединение. МС: m/z 267,8 (M+H)<sup>+</sup>, (M-<sup>t</sup>Bu).

Аналогичным методом получали трет-бутиловый эфир 3-бром-2,6-дифторфенилкарбаминовой кислоты и трет-бутиловый эфир 3-бром-2-фтор-5-метилфенилкарбаминовой кислоты.

Промежуточное соединение

3-Бром-5-хлор-2-фторанилин

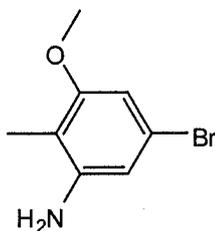


Раствор трет-бутилового эфира 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты (900 мг, 2,78 ммоль) в ДХМ/ТФУ (20 мл, 1:1) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток переносили в этилацетат и промывали водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали, при этом получали указанное в заголовке соединение (736 мг).  
МС: m/z 223,9 (M+1).

Промежуточное соединение

5-Бром-3-метокси-2-метиланилин



5

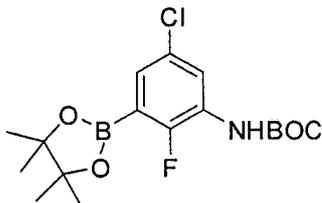
Гетерогенную реакционную смесь 4-бром-2-метокси-6-нитротолуола (500 мг, 2,032 ммоль), уксусной кислоты (20 мл) и железа (1135 мг, 20,32 ммоль) перемешивали при КТ в течение 24 ч. В полученную смесь добавляли этилацетат, смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, при этом получали указанное в заголовке соединение. МС: m/z 218,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

Промежуточное соединение

трет-Бутиловый эфир 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты



20

Смесь промежуточного трет-бутилового эфира 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты (1,45 г, 4,46 ммоль), бис(пинаколято)дибора (1,7 г, 6,69 ммоль), ацетата калия (1,53 г, 15,6 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 мг, 0,22 ммоль) и диоксана (100 мл) нагревали в закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь переносили в этилацетат, промывали водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

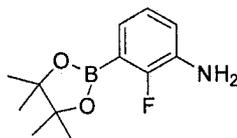
25

концентрировали. Неочищенное соединение разбавляли горячим гексаном (600 мл), нагревали до 65°C в течение 30 мин, затем охлаждали до КТ. Смесь коричневого цвета фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали гексаном. Объединенные фильтраты концентрировали, при этом получали  
5 неочищенное указанное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета. МС:  $m/z$  233 (М-пинакол-tBu).

Аналогичным методом получали 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, трет-бутиловый эфир 2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты, N-(2,4-  
10 дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1-сульфонамид, 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, 2,5-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 2-хлор-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 2,5-дихлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 2-хлор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, трет-бутиловый эфир 2-фтор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой  
15 кислоты, 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 2,3,6-трифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 3-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

Промежуточное соединение

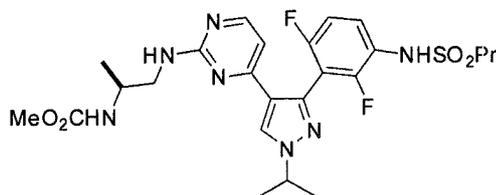
2-Фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



25 Смесь промежуточного 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг), палладия на угле (10%, 50 мг) и этилацетата (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 атм в течение 16 ч. Полученную смесь продували азотом и фильтровали. Фильтрат концентрировали, при этом получали указанное в заголовке соединение, которое  
30 использовали без дополнительной обработки. МС:  $m/z$  237,1 (М+1).

Пример 1

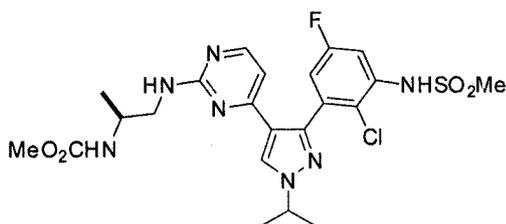
Метилловый эфир N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты (соединение 7 в таблице 1)



5 Смесь неочищенного промежуточного N-(2,4-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1-сульфонамида (854 мг), промежуточного (S)-метилового эфира 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (350 мг, чистота 90%), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (90 мг), водного раствора карбоната натрия (2 М, 6 мл), толуола (50 мл) и этанола (6 мл) нагревали при 10 80°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 15 градиент ДХМ/метанол, от 70:1 до 40:1), при этом получали указанное в заголовке соединение.

#### Пример 2

Метилловый эфир N-[(2S)-1-[(4-{3-(2-хлор-5-фтор-3-метансульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты (соединение 15 в таблице 1)



#### Стадия 1

(S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(3-амино-2-хлор-5-фторфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

25 Смесь неочищенного промежуточного 2-хлор-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (214 мг), промежуточного (S)-метилового эфира 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-

2-илкарбаминовой кислоты (68 мг, 0,14 ммоль),  
тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (16 мг), водного раствора карбоната  
натрия (2 М, 3 мл), толуола (18 мл) и этанола (3 мл) нагревали при 85°C в  
течение 16 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические  
5 экстракты промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над  
сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали  
хроматографией на силикагеле (элюент: градиент ДХМ/метанол, от 60:1 до  
40:1), при этом получали указанное в заголовке соединение (46 мг), содержащее  
примесь (S)-метилового эфира 1-(4-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-  
10 иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты. МС: m/z 462,1 (M+1).

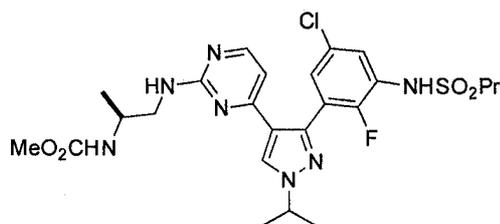
#### Стадия 2

(S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(2-хлор-5-фтор-3-(метансульфонамидо)фенил)-  
1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой  
кислоты

15 Смесь анилина, полученного на стадии 1 (46 мг), пиридина (2 мл),  
триэтиламина (1 мл), ДХМ (4 мл) и метансульфонилхлорида (23 мкл, 0,3 ммоль)  
перемешивали при КТ в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь  
концентрировали, затем остаток переносили в смесь толуола (9 мл), этанола (1  
мл), карбоната натрия (2 г) и воды (10 мл). Полученную смесь при  
20 перемешивании нагревали при 85°C в течение 16 ч. Затем проводили обработку,  
как описано на стадии 1, при этом получали неочищенный продукт, который  
очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент ДХМ/метанол, от  
60:1 до 40:1), при этом получали указанное в заголовке соединение.

#### Пример 3

25 Метилловый эфир N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-  
метансульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил} пиримидин-2-  
ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты (соединение 1 в таблице 1)



#### Стадия 1

(S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(трет-бутоксикарбониламино)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

5 Смесь неочищенного промежуточного трет-бутилового эфира 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (2,0 г), промежуточного (S)-метилового эфира 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (600 мг, 1,34 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (150 мг, 0,13 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2 М, 6,7 мл, 13,5 ммоль), толуола (80 мл) и  
10 этанола (6 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент ДХМ/метанол, от 80:1 до 60:1), при этом получали  
15 указанное в заголовке соединение, содержащее примесь оксида трифенилфосфина. МС: m/z 562,1 (M+1).

#### Стадия 2

(S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

20 Раствор частично очищенного (S)-метилового эфира 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(трет-бутоксикарбониламино)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (1,15 г) в ДХМ (50 мл) и ТФУ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворители удаляли, затем добавляли водный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь  
25 экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент ДХМ/метанол, от 60:1 до 40:1). МС: m/z 462,1 (M+1).

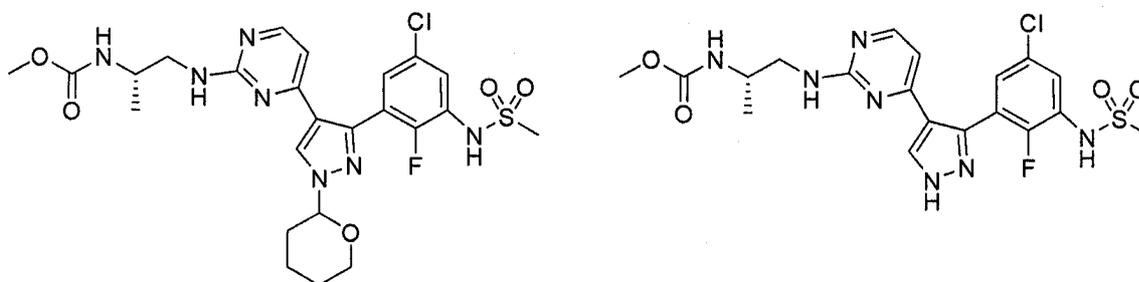
#### 30 Стадия 3

Метилловый эфир N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил} пиримидин-2-иламино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты

Смесь (S)-метилового эфира 1-(4-(3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенил)-1-  
изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой  
кислоты (41 мг, 0,09 ммоль), триэтиламина (1 мл) и ДХМ (4 мл) обрабатывали  
пропансульфонилхлоридом (40 мг, 0,27 ммоль). Полученную смесь  
5 перемешивали при КТ в течение 16 ч. Неочищенную смесь концентрировали,  
остаток переносили в смесь толуола (9 мл), этанола (1 мл), карбоната натрия (2  
г) и воды (10 мл). Полученную смесь при перемешивании нагревали при 85°C в  
течение 16 ч. Затем проводили обработку, как описано на стадии 1, при этом  
получали неочищенный продукт, который очищали хроматографией на  
10 силикагеле (элюент: градиент ДХМ/метанол, от 60:1 до 40:1), при этом получали  
указанное в заголовке соединение.

#### Пример 4

Метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-  
метансульфонамидофенил)-1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-  
ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты (соединение 33 в таблице 1) и  
15 метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-  
1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты  
(соединение 31 в таблице 1)



20 Стадия 1

5-Хлор-2-фтор-3-(4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-  
пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)анилин

Соединение получали аналогично тому, как описано в примере 3, стадия 1,  
из промежуточного 4-(3-иод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-  
25 (метилтио)пиримидина и промежуточного 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-  
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина. МС: m/z 420,0 (M+1).

Стадия 2

N-(5-Хлор-2-фтор-3-(4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-  
пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)метансульфонамид и N-(5-хлор-2-фтор-3-(4-

(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид

В раствор 5-хлор-2-фтор-3-(4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)анилина (233 мг, 0,55 ммоль) и триэтиламина (2 мл) в дихлорметане (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, при этом получали смесь указанных в заголовке соединений (по данным анализа ЖХ-МС), добавляли этилацетат и смесь промывали водой и солевым раствором, затем органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, при этом получали неочищенную смесь указанных в заголовке соединений, которую использовали без дополнительной очистки. МС: m/z моносульфонамида 498,0 (M+1), бис-сульфонамида 576,0 (M+1).

Стадия 3

Метилловый эфир N-[(2S)-1-(4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил)амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты

Неочищенную смесь, полученную на стадии 2, растворяли в ТГФ-Н<sub>2</sub>О (1:1, 30 мл) и при КТ обрабатывали оксоном (1,68 г, 2,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем добавляли этилацетат.

Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в NMP (5 мл) и

обрабатывали промежуточным (S)-метилловым эфиром 1-аминопропан-2-илкарбаминовой кислоты (146 мг, 1,1 ммоль) и карбонатом натрия (233 мг, 2,2 ммоль). Смесь нагревали при перемешивании при 110°C в течение 16 ч.

Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом, затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 2% метанол в дихлорметане), при этом получали указанное в заголовке соединение.

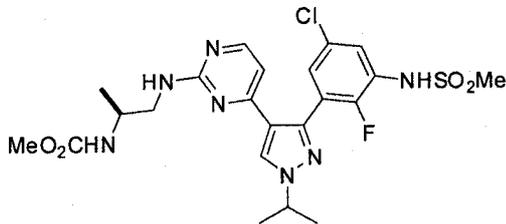
Стадия 4

Метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты

5 В раствор метилового эфира (2S)-1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (94 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, добавляли водный бикарбонат натрия, pH доводили до 9 и смесь экстрагировали 10 этилацетатом. Органический слой промывали водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент дихлорметан/метанол, от 30:1 до 15:1), при этом получали указанное в заголовке соединение.

Пример 5

15 Метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты (соединение 9 в таблице 1)



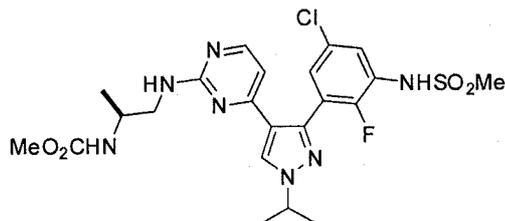
20 В раствор (S)-метилового эфира 1-(4-(3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (550 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) и пиридине (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,277 мл, 3,57 ммоль), Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, добавляли водный раствор бикарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом и промывали соевым раствором. 25 Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент ДХМ/метанол, от 60:1 до 40:1), при этом получали указанное в заголовке соединение. Альтернативный синтез описан в примере 6 ниже.

30 Из реакционной смеси также выделяли метилловый эфир N-[(2S)-2-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-

ил]пиримидин-2-ил}амино)пропил]карбаминовой кислоты (соединение 32 в таблице 1), N-{3-[4-(2-аминопиримидин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-5-хлор-2-фторфенил}метансульфонамид (соединение 30 в таблице 1).

Пример 6

5 Метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты (соединение 9 в таблице 1)



Стадия 1

10 1-Бензилиден-2-изопропилгидразин

В реактор, снабженный механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, при продувке азотом загружали гидрохлорид изопропилгидразина (712 г, 6,43 моля), ацетат натрия (528 г, 6,43 моля) и этанол (50%, 4500 мл).

Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин, затем добавляли бензальдегид (683 г, 6,43 моля), поддерживая температуру смеси ниже 23°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч, добавляли толуол (6500 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Органический слой отделяли, к нему при интенсивном перемешивании медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (4800 мл) (примечание: рН водного слоя составлял ~ 8,0).

15 20 Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3000 мл). Затем органический слой отделяли и концентрировали в вакууме (от 50 до 20 торр) при 40°C, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

25 Стадия 2

2-((2-Бензилиден-1-изопропилгидразинил)метилен)малонитрил

В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, при продувке азотом загружали (этоксиэтилиден)малонитрил (755 г, 6,18 моля), ДМАР (150 г, 1,23 моля) и этанол (6400 мл). Полученную смесь перемешивали, при этом получали раствор темно-оранжевого цвета, реакция

30

эндотермическая (наблюдалось понижение температуры от 20°C до 12°C). В полученный раствор медленно, в течение 15 мин, добавляли 1-бензилиден-2-изопропилгидразин (1101 г, неочищенный), при этом получали суспензию оранжевого цвета, реакция экзотермическая (температура повышалась до 32 °C).

5 Суспензию оранжевого цвета нагревали до 50°C и выдерживали при 50°C в течение 30 мин, при этом получали суспензию темно-коричневого цвета. В смесь добавляли этанол (3200 мл) и смесь охлаждали до 20°C и выдерживали при 20°C в течение 1 ч. Полученную взвесь фильтровали, и твердый осадок промывали этанолом (3000 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием в вакууме при  
10 40°C/5 торр в течение 3 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (чистота по данным анализа ЖХВР >99%).

### Стадия 3

#### 3-Амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбонитрил

15 В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и капельной воронкой, при продувке азотом загружали 2-((2-бензилиден-1-изопропилгидразинил)метилен)малонитрил (632,6 г, 2,65 моля), MeOH (2,5 л) и концентрированную HCl (329,0 мл, 3,94 моля, 12н.). Полученную смесь нагревали до 63°C и выдерживали при 63°C в течение 30 мин, при этом  
20 получали раствор оранжевого цвета. Смесь охлаждали до 15°C, добавляли гептан (4 л) и МТВЕ (1 л), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем струей добавляли воду (7,5 л) в течение 30 мин при температуре от 15°C до 25°C. После завершения добавления воды смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Слой гептан/МТВЕ отделяли. Водный слой промывали смесью гептан/МТВЕ  
25 (4:1, об./об.) (2×5 л), перемешивая каждый раз при 25°C в течение 10 мин. Слои разделяли. В водный слой добавляли твердый хлорид натрия (1 кг), затем медленно добавляли насыщенный раствор карбоната калия, контролируя выделение CO<sub>2</sub> и доводя pH до ~ 9,0. Затем водный слой дважды экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×2,2 л, 1×800 мл). Объединенные слои CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> сушили над MgSO<sub>4</sub>,  
30 фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме (200 торр) при температуре 30°C до получения остатка массой ~ 1 кг. В раствор CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при перемешивании медленно (в течение 20 мин) добавляли гептан (6,0 л), при этом получали взвесь. Смесь концентрировали в вакууме (60 торр) при температуре 25°C до объема ~

6,2 л. Взвесь охлаждали до 15°C и выдерживали при указанной температуре в течение 10 мин. Продукт отделяли фильтрованием, твердое вещество промывали гептаном (1 л), сушили в вакууме (5 торр) при 30°C в течение 4 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (чистота по данным анализа ЖХВР >99%).

Стадия 4

1-(3-Амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон

В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром, обратным холодильником, системой нагрева/охлаждения, капельной воронкой и входным/выходным отверстием для азота, при 20°C в атмосфере азота загружали 3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбонитрил (274 г, 1,82 моля) и циклопентилметиловый эфир (2600 мл). Полученную суспензию охлаждали до -10°C, затем по каплям в течение 2,5 ч добавляли раствор комплекса метиллитий/литий бромид в диэтиловом эфире (1,5 М, 6,0 л, 9,00 моля) при температуре от -10°C до 0°C. После завершения добавления метиллития реакционную суспензию быстро нагревали до температуры от 5°C до 10°C и выдерживали при указанной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли HCl (6,0 л, 2н.) при 5-10°C. Органический (верхний) слой отделяли и экстрагировали HCl (500 мл, 2н.). Объединенные водные слои перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 15°C и подщелачивали NaOH (260,0 г, 50%) до pH ~ 11,0. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 2,0 л, 1 × 1 л). Объединенные слои CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали твердое вещество желтого цвета (278 г), которое растворяли в EtOAc (750 мл). Раствор охлаждали до КТ, при этом получали взвесь. Медленно (в течение 40 мин) при КТ добавляли гептан (1500 мл), взвесь охлаждали до -10°C и выдерживали при -10°C в течение 30 мин. Взвесь фильтровали, осадок на фильтре промывали гептаном (300 мл), твердое вещество сушили в вакууме (5 торр) при 40°C в течение 3 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (чистота по данным анализа ЖХВР >99%). t<sub>пл.</sub> 136-139°C.

Стадия 5

1-(3-Иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон

В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, при продувке азотом загружали 1-(3-амино-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон (250,0 г, 1,49 моля) и ацетонитрил (3725 мл). Полученную смесь охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$ , по каплям добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{TГФ}$  (313,1 г, 2,23 моля), при этом поддерживали температуру смеси  $<-10^{\circ}\text{C}$ . Затем по каплям добавляли изоамилнитрит (227,5 г, 1,94 моля), при этом поддерживали температуру смеси  $<-10^{\circ}\text{C}$ . Смесь нагревали до  $10^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при  $10^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем тонкой струей при интенсивном перемешивании добавляли в колбу, содержащую смесь  $\text{I}_2$  (28,5 г, 0,112 моля),  $\text{KI}$  (371,9 г, 2,24 моля) и ацетонитрил (1160 мл) при  $10-15^{\circ}\text{C}$ . При добавлении смеси наблюдалось выделение газообразного азота и слабо экзотермическая реакция. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, при этом по данным анализа ЖХВР отмечалось полное отсутствие промежуточного диазония. В реакционную смесь при  $10-15^{\circ}\text{C}$  добавляли бисульфит натрия (157,1 г, 1,51 моля) в растворе хлорида натрия (8%, 4360 мл), смесь подщелачивали при добавлении насыщенного карбоната калия до  $\text{pH} \sim 8,5$ . Верхний слой ацетонитрила отделяли и концентрировали в вакууме, при этом получали маслообразный остаток. Масло растворяли в  $i\text{PrOAc}$  (2770 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (1100 мл). Слой  $i\text{PrOAc}$  отделяли и концентрировали до объема  $\sim 1,5$  л, при этом получали суспензию. В суспензию при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин добавляли гептан (5,5 л), затем суспензию перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Взвесь фильтровали и твердое вещество промывали гептаном (1 л) и затем сушили при  $20^{\circ}\text{C}$  в вакууме (5 торр) в течение 16 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение.  $t_{\text{пл.}}$   $90-92^{\circ}\text{C}$ .

25 Стадия 6

3-(Диметиламино)-1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он

В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, при продувке азотом загружали 1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон (640 г, 2,30 моля) и ДМФА (6,4 л). Полученный раствор оранжевого цвета нагревали до  $120^{\circ}\text{C}$ , одной порцией добавляли реагент Бредерека (598,6 г, 3,43 моля). При этом температура смеси повышалась до  $114^{\circ}\text{C}$  и раствор приобретал темно-оранжевую окраску. Смесь перемешивали при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин, затем охлаждали до КТ и концентрировали при 5 мм рт.ст. и при

60°C, при этом получали маслообразный остаток. Остаток растворяли в *i*PrOAc (2400 мл) при нагревании до 74°C, затем смесь охлаждали до 35°C и перемешивали, при этом получали взвесь, в которую добавляли гептан (6000 мл) при температуре от 35°C до КТ в течение 1 ч, смесь охлаждали до -15°C, фильтровали и твердое вещество высушивали при 40°C в вакууме в течение 3 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. Чистота по данным анализа ЖХВР составляла >98%.  $t_{пл.}$  106-109°C.

#### Стадия 7

#### 4-(3-Иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин

10 В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром, ловушкой Дина-Старка и обратным холодильником, при продувке азотом загружали (E)-3-диметиламино-1-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он (735 г, 2,2 моля), карбонат гуанидина (596 г, 3,3 моля) и NMP 5200 мл). Полученную смесь нагревали до 130°C и выдерживали при 130°C в течение 5 ч (примечание: любые

15 низко-кипящие фракции собирались в ловушке Дина-Старка). Смесь охлаждали до 80°C и добавляли водный хлорид натрия (15%, 7500 мл) при температуре от 80°C до 35°C в течение ~ 1 ч. Продукт начинал выпадать в осадок при добавлении примерно половины водного хлорида натрия. Смесь охлаждали до КТ и выдерживали в течение 30 мин. Твердый продукт отделяли фильтрованием

20 и высушивали в вакууме при 65°C в течение 16 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества, чистота которого по данным анализа ЖХВР составляла >99%.  $t_{пл.}$  167-169°C.

#### Стадия 8

#### 4-(3-Иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол

25 В сосуд, снабженный механической мешалкой и термометром, при продувке азотом загружали ТФУ (748,8 мл), порциями добавляли 4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (300 г, 0,91 моля) в виде твердого вещества, при этом температуру смеси поддерживали ниже 30°C, используя баню с холодной водой. Реакционную смесь перемешивали при КТ в

30 течение 10 мин, при этом получали раствор. Смесь охлаждали до 20°C и порциями в течение 5 ч при 22-28°C при интенсивном перемешивании добавляли нитрит натрия (79,7 г, 1,27 моля) (примечание: наблюдалось небольшое выделение газа и наблюдалась слабо экзотермическая реакция, при этом смесь

охлаждали с использованием бани с холодной водой). В смесь добавляли ДХМ (12 л) и нагревали до 27°C, затем добавляли воду (4400 мл) (примечание: при этом наблюдалось выделение газа). В смесь медленно добавляли насыщенный раствор карбоната калия (~ 1500 мл) для подщелачивания до рН ~ 9,0 (примечание: при этом выделялось большое количество газа). В реакционную смесь добавляли раствор бисульфита натрия (32 г, 0,30 моля) в воде (100 мл) и смесь перемешивали при 27°C в течение 15 мин, величину рН снова доводили до ~ 9,0. Слой ДХМ отделяли и концентрировали в вакууме (200-100 мм рт.ст.) на бане при температуре 40°C, до образования остатка массой ~ 2300 г (~ 1750 мл). К остатку при 20°C добавляли МТВЕ (1500 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин и затем фильтровали. Твердое вещество высушивали в вакууме (5 торр) при 30°C в течение 16 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета, чистота которого по данным анализа ЖХВР составляла >99%.  $t_{пл}$ . 216-218°C.

15 Стадия 9

2-Хлор-4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин

В сосуд, снабженный мешалкой, термометром, обратным холодильником, капельной воронкой и входным/выходным для азота, загружали 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол (311 г, 942 ммоль). К твердому веществу при 20°C добавляли ацетонитрил (2500 мл). Реакционную смесь перемешивали, при этом получали суспензию. В суспензию добавляли DIPEA (246,2 мл, 1,41 моля), ДМФА (218,8 мл, 2,83 моля). Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 5 мин, добавляли  $POCl_3$  (217 г, 1,41 моля) при 20-40°C, при этом получали раствор оранжевого цвета. Смесь нагревали до 80°C и выдерживали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 10°C и медленно (в течение 1,5 ч) добавляли раствор гидроксида аммония (622 мл, 28%) в деионизированной воде (5550 мл), при этом температуру поддерживали ниже 20°C. После завершения добавления гидроксида аммония полученную суспензию перемешивали при 10-20°C в течение 40 мин. Твердый продукт отделяли фильтрованием и высушивали в вакууме (5 торр) при 40°C в течение ночи, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества коричневого цвета, чистота которого по данным анализа ЖХВР составляла >99%.

Стадия 10

(S)-Бензиловый эфир 2-(метоксикарбониламино)пропилкарбаминовой кислоты

5 В суспензию дигидрохлорида (S)-1,2-диаминопропана (50 г, 340 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли карбонат калия (1190 ммоль), суспензию перемешивали и фильтровали. Фильтрат собирали, охлаждали до 0-5°C и при перемешивании по каплям добавляли бензилхлорформиат (51 мл, 357 ммоль). После окончания добавления полученную реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 3 ч, затем нагревали до КТ и перемешивали при КТ в  
10 течение ночи. В полученную смесь по каплям добавляли триэтиламин (71 мл, 510 ммоль) и смесь охлаждали до 0-5°C. Медленно добавляли метилхлорформиат (28 мл, 357 ммоль) при 0-5°C, смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду. Летучие органические вещества удаляли в вакууме, полученную водную взвесь  
15 фильтровали, отделяя твердые вещества, затем осадок на фильтре промывали этилацетатом, при этом получали твердое вещество белого цвета (65 г, чистота по данным ЖХВР 92-94%). При многократной перекристаллизации из этилацетата получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (чистота по данным ЖХВР 99,5%).

20 Стадия 11

Гидрохлорид (S)-метилового эфира 1-аминопропан-2-илкарбаминовой кислоты

Раствор (S)-бенилового эфира 2-(метоксикарбониламино)-пропилкарбаминовой кислоты в метаноле гидрировали в присутствии  
25 катализатора палладий/С (5%) при давлении 50-60 фунтов на кв.дюйм. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали бесцветное масло, которое (60 г) растворяли в безводном дихлорметане (200 мл) и раствор охлаждали до 0-5°C на бане лед/вода. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор HCl в метаноле  
30 (приблизительно 75 мл) до pH раствора < 1. Полученную суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин, затем твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали дихлорметаном и затем гексаном, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 12

3-Бром-5-хлор-2-фторбензальдегид

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (327 г, 98%, 2,274 моля) и ТГФ (1,9 л, чистый для анализа ЖХВР) охлаждали до  $-75^{\circ}\text{C}$  (баня сухой лед/метанол) в атмосфере аргона. В полученную смесь медленно в течение 1 ч добавляли раствор  $n\text{-BuLi}$ /гексана (1,6 М, 1,47 л, 2,35 моля) при температуре от  $-72$  до  $-67^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, при этом получали суспензию бледно-желтого цвета. В полученную смесь медленно в течение 30 мин добавляли 2-бром-4-хлор-1-фторбензол (435 г, 97%, 2,02 моля) при температуре от  $-72$  до  $-67^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем смесь перемешивали при указанной температуре в течение еще 30 мин. В реакционную смесь медленно в течение 30 мин добавляли диметилформамид (230 г, 99,5%, 3,14 моля) при температуре от  $-70$  до  $-65^{\circ}\text{C}$ , затем смесь перемешивали при указанной температуре в течение еще 30 мин, при этом получали раствор светло-коричневого цвета. Охлаждающую баню удаляли и затем в смесь добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (720 мл) при температуре от  $-60$  до  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, при этом получали опалесцирующую смесь, быстро добавляли хлористоводородную кислоту (бн.) при температуре от  $-30$  до  $10^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин до pH 1, затем добавляли этилацетат (2,0 л) при температуре от  $10$  до  $20^{\circ}\text{C}$ . Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом ( $1 \times 300$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой ( $1 \times 800$  мл) и соевым раствором ( $1 \times 500$  мл), сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме ( $60\text{-}65^{\circ}\text{C}$ ), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде вязкого масла желто-коричневого цвета, которое затвердевало при выдерживании в течение нескольких часов. МС:  $m/z$  238,0 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76-8,30 (m, 2H), 10,0-10,8 (ушир. s, 1H).

Стадия 13

3-Бром-5-хлор-2-фторбензойная кислота

Смесь 3-бром-5-хлор-2-фторбензальдегида (415 г), трет-бутанола (1,2 л) и воды (1,2 л) при перемешивании нагревали до  $30^{\circ}\text{C}$  и затем добавляли (5 порциями) перманганат калия (335 г, 2,12 моля) при  $40\text{-}45^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь темно-пурпурного цвета нагревали поэтапно: при  $45\text{-}50^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, при  $50\text{-}55^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и при  $55\text{-}60^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, при этом

получали суспензию пурпурно-коричневого цвета. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, затем добавляли насыщенный раствор сульфита натрия при 22-27°C до полного потребления пероксида (отрицательный результат анализа). В полученную смесь последовательно в течение 15 мин добавляли теплую воду (2,5 л, ~ 50°C) и насыщенный раствор карбоната натрия (100 мл). Темную суспензию фильтровали через слой целита (1 см) и остаток на фильтре промывали теплой водой (4×1 л, ~ 50°C). Объединенные фильтраты подкисляли при добавлении раствора хлористоводородной кислоты (бн.) до pH 1, при этом получали маслообразную суспензию желтого цвета. В смесь добавляли этилацетат (3 л) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Верхний органический слой промывали водой (1,2 л), сушили над сульфатом магния, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме (60-65°C), при этом получали вязкую суспензию желтого цвета. В остаток добавляли гексан (700 мл) и суспензию охлаждали до 5-10°C. Твердое вещество отделяли фильтрованием и остаток на фильтре сушили в вакууме (65°C) в течение ночи, при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/z 254 (M+N). t<sub>пл.</sub> 150-152°C, чистота по данным анализа ЖХВР (225 нм) 97,5%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 13,82 (ушир. s, 1H).

Стадия 14

трет-Бутиловый эфир 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты

Смесь 3-бром-5-хлор-2-фторбензойной кислоты (243 г, 97,5%, 0,935 моля), триэтиламина (105 г, 99,5%, 1,02 моля) и трет-бутанола (1,4 л) нагревали до 74°C, медленно в течение 1 ч добавляли раствор дифенилфосфорилазида (260 г, 97%, 0,916 моля) в толуоле (960 мл) при 75-79°C (слабое кипение с обратным холодильником). Полученную смесь медленно нагревали до 83°C в течение 30 мин и поддерживали при температуре 83-84°C (слабое кипение с обратным холодильником) в течение 1 ч, концентрировали в вакууме (65-70°C), при этом получали вязкое масло. Последовательно добавляли толуол (2 л) и воду (1,5 л), а затем смесь перемешивали при 35°C в течение 15 мин. Водный слой отбрасывали. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (400 мл) и водой (400 мл). Органический слой концентрировали в вакууме (60-65°C) до объема ~ 350 мл (чистота ~ 94%). В

реакционную смесь добавляли смесь этилацетат/гексан (10 % об./об., ~ 1,2 л.) и смесь нагревали при 50°C в течение 15 мин, при этом получали гомогенный раствор светло-желтого цвета. Раствор этилацетат/гексан наносили на предварительно подготовленный слой силикагеля (1,8 кг, 70-200 меш, 5 предварительно промытый гексаном) на воронке Бюхнера объемом 4 л из Пирекса, (со стеклянным фильтром из пористого стекла (размер пор 40-60 мкм), диаметром 16 см, высотой 18 см). трет-Бутилкарбамат медленно элюировали (самотеком) при промывке с 3-5% об./об. этилацетатом/гексаном (общий объем ~ 5 л.), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого 10 вещества грязно-белого цвета.  $t_{пл.}$  87-88°C. Чистота по данным ЖХВР (225 нм) 97-98%. МС: m/z 325 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 9,42 (s, 1H).

#### Стадия 15

15 (S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

В 4-горлый сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, при продувке азотом загружали 2-хлор-4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин (300,0 г), гидрохлорид (S)-метилового эфира 1-аминопропан-2-илкарбаминовой кислоты (174,3 г), карбонат натрия (365,7 г) и ДМСО (2400 мл). Полученную смесь нагревали при перемешивании в течение 18 ч при температуре смеси 90°C. Смесь охлаждали до 40°C и при перемешивании добавляли толуол (3870 мл) при 37-43°C, затем добавляли воду (7200 мл) при 37-43°C. Слой толуола отделяли при 37-43°C, добавляли в него 25 водный раствор хлорида натрия (15%, 3870 мл), рН водного слоя доводили до ~ 5,0 при добавлении водного раствора лимонной кислоты (10%) при 37-43°C. Для доведения рН требовалось ~ 20 мл водного раствора лимонной кислоты (10%). Слой толуола промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2880 мл) при 37-43°C. Слой толуола, содержащий указанное в заголовке 30 соединение, использовали в качестве исходного материала на стадии 17.

#### Стадия 16

трет-Бутиловый эфир 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты

В сосуд, снабженный механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и рубашкой для нагревания, при продувке азотом загружали трет-бутиловый эфир 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты (33,0 г), бис(пинаколято)дибор (447,0 г), ацетат калия (405,6 г) и толуол (2700 мл).

5 Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50,4 г), затем смесь нагревали до  $108 \pm 2^\circ\text{C}$  (примечание: смесь становилась темной при  $50\text{-}60^\circ\text{C}$ ). Добавляли раствор трет-бутилового эфира 3-бром-5-хлор-2-фторфенилкарбаминовой кислоты (414 г) в толуоле (1770 мл) при  $108 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 70 мин, затем смесь выдерживали при  $108 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 15 ч.  
10 Реакционную смесь охлаждали до КТ в потоке азота и затем фильтровали через целит. Фильтрат, содержащий указанное в заголовке соединение, использовали в качестве исходного материала на стадии 17.

#### Стадия 17

15 (S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(трет-бутоксикарбонил-амино)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

В колбу загружали (S)-метилловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (3870 мл раствора в толуоле, ~ 382 г, 0,861 моля) и трет-бутиловый эфир 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (4470 мл раствора в толуоле, ~ 467,0 г, 1,26 моля). В полученный раствор коричневого цвета добавляли раствор карбоната натрия (349,8 г, 3,30 моля) в воде (1400 мл), затем в смесь добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (34,5 г, 0,047 моля).  
20 Смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  при перемешивании и выдерживали при указанной температуре в течение 2 ч, охлаждали до  $40^\circ\text{C}$  и фильтровали через целит. Слой фильтрата разделяли. Слой толуола, содержащий указанное в заголовке соединение, использовали в качестве исходного материала без дополнительной очистки на стадии 18.

#### Стадия 18

30 (S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

В сосуд при  $20^\circ\text{C}$  в атмосфере азота загружали (S)-метилловый эфир 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(трет-бутоксикарбониламино)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-

4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (~ 7,3 л раствора в толуоле, ~ 483,3 г, 0,86 моля). В раствор добавляли HCl (12н., 574,3 мл, 6,95 моля) в течение ~ 20 мин, поддерживая температуру ниже 25°C. При добавлении HCl происходит экзотермическая реакция с повышением температуры от 19°C до 24°C. Смесь перемешивали при 20-23°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (3100 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Водный слой отделяли и промывали 2-метилТГФ (3100 мл). В водный слой медленно добавляли насыщенный водный раствор карбоната калия (~ 778 мл), при этом рН водного слоя составляла ~ 8,5. Водный слой экстрагировали 2-метилТГФ (3825 мл). Слой 2-метилТГФ концентрировали в вакууме (60 мм рт. ст., 40°C). Остаток разбавляли 2-метилТГФ (~ 3800 мл), при этом получали раствор указанного в заголовке соединения, который использовали в качестве исходного материала без дополнительной очистки на стадии 19. Чистота по данным ЖХВР 95%.

15 Стадия 19

(S)-Метилловый эфир 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(N-(метилсульфонил)-метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты

В сосуд при 20°C загружали (S)-метилловый эфир 1-(4-(3-(3-амино-5-хлор-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (~ 3,8 л раствора в метил-ТГФ, ~ 396,5 г, 0,86 моля). В полученный раствор добавляли триэтиламин (435,0 г, 4,3 моля) и раствор охлаждали до температуры от 0 до -5°C. В раствор при перемешивании по каплям добавляли метансульфонилхлорид (246,0 г, 2,15 моля) при температуре от 0 до -5°C в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до 18-20°C и выдерживали при указанной температуре в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли воду (2115 мл) при 18-20°C в течение 30 мин, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин, при этом рН поддерживали от 6,0 до 6,5 при добавлении HCl (2н., ~ 1230 мл), затем рН доводили до 7-7,5 с использованием насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Слои разделяли, слой 2-метил-ТГФ, содержащий указанное в заголовке соединение, использовали без дополнительной очистки на стадии 20.

Стадия 20

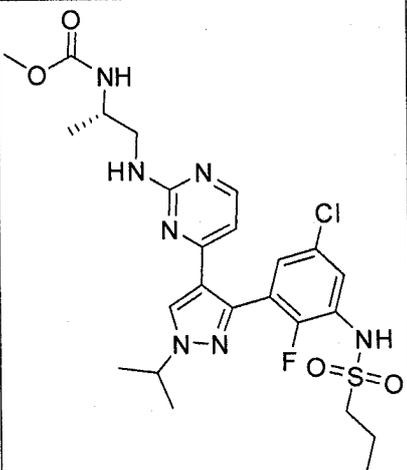
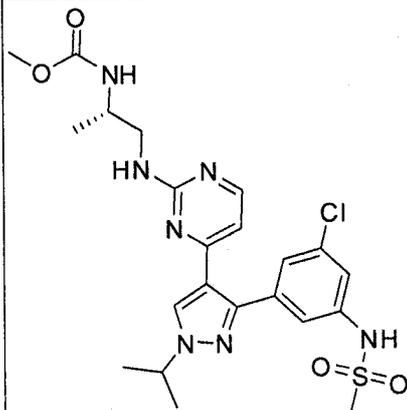
Метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидо-фенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты

- 5 В сосуд загружали (S)-метилловый эфир 1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты (~ 3,8 л раствора в метил-ТГФ, ~ 531,5 г, 0,86 моля). В раствор при перемешивании при 15-20°C добавляли водный гидроксид натрия (3н., 1782,8 мл, 5,34 моля). Полученную
- 10 смесь интенсивно перемешивали при 20-23°C в течение 30 мин, затем перемешивание прекращали. Водный слой отбрасывали. В органический слой добавляли HCl (2н., ~ 410 мл) для доведения pH до ~ 6,0-6,5, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (~ 300 мл) для доведения pH
- 15 до ~ 8,5. Водный слой отбрасывали. Органический слой промывали водным раствором хлорида натрия (15%, 2000 мл), концентрировали в вакууме (80 торр) при температуре смеси 45°C, при этом получали раствор коричневого цвета (780 г). Полученный раствор разбавляли 2-метилТГФ (3500 мл), затем добавляли суспензию активированного угля (90 г, PISA HP 120N, CDH858) в 2-метилТГФ (1 л). Полученную суспензию черного цвета нагревали до 60°C и выдерживали
- 20 при 60°C в течение 16 ч. Через 16 ч содержание Pd составляло 309 част./млн. Смесь охлаждали до 20°C и фильтровали через слой целлита (предварительно смоченный 2-метилТГФ). Реакционный сосуд промывали 2-метилТГФ (500 мл), затем раствор после промывки выливали через слой PISA/целит. В фильтрат добавляли смолу PL-TMT (90 г), полученную суспензию нагревали при
- 25 перемешивании до 60°C и выдерживали при указанной температуре в течение 4 ч. Через 4 ч содержание Pd составляло 2,3 част./млн. Смесь охлаждали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целлита (предварительно смоченный 2-метилТГФ). Фильтрат концентрировали в вакууме (100-80 торр) при 40-45°C, при этом получали масло оранжевого цвета.
- 30 Полученное масло растворяли в этаноле (3 л, крепость 200 градусов) при нагревании до 78°C. Полученный прозрачный раствор оранжевого цвета охлаждали до 20°C в течение 3 ч, при этом получали осадок. Затем смесь охлаждали до 0°C и выдерживали при 0°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и

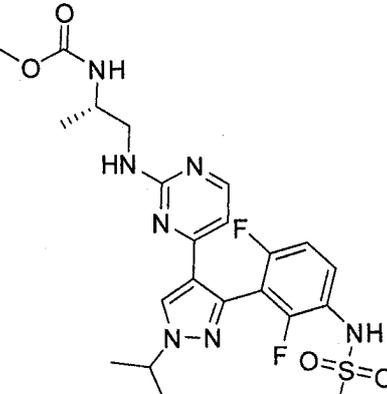
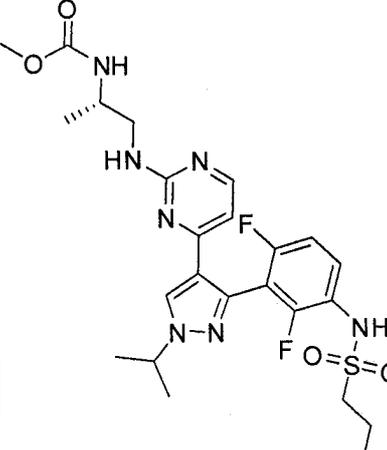
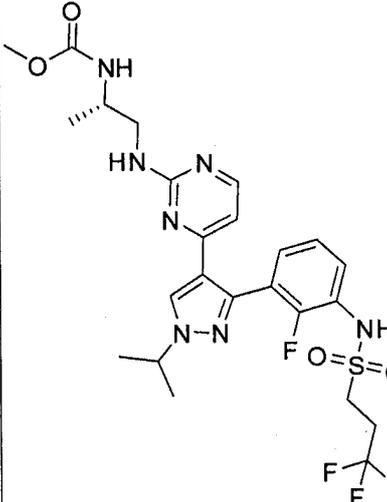
остаток на фильтре промывали этанолом (300 мл). Твердое вещество сушили при 40°C в течение 14 ч, при этом получали указанное в заголовке соединение,  $t_{пл}$  186-189°C.

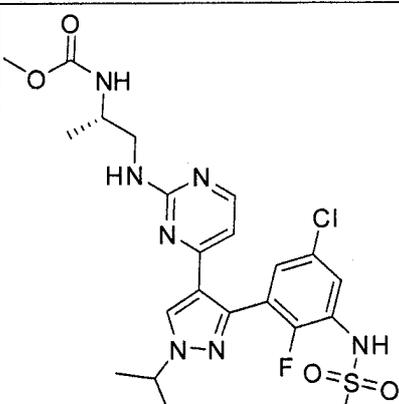
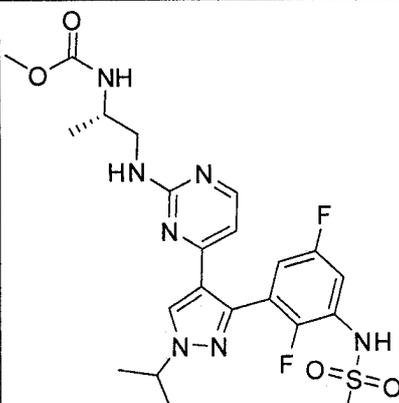
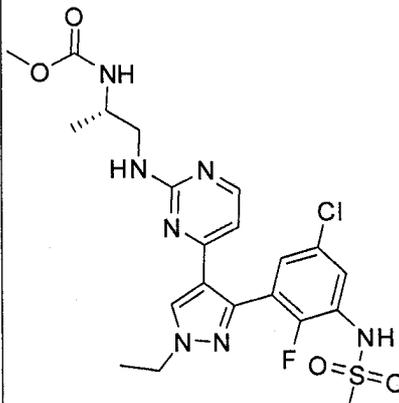
Соединения, приведенные в таблице 1, получали аналогично тому, как описано выше в примерах с использованием соответствующих исходных материалов.

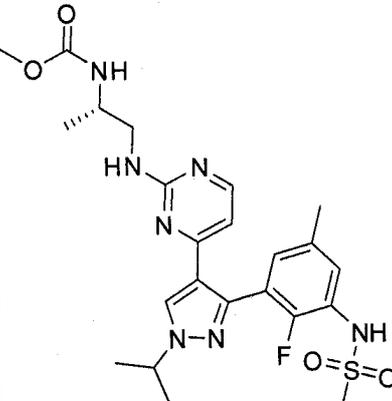
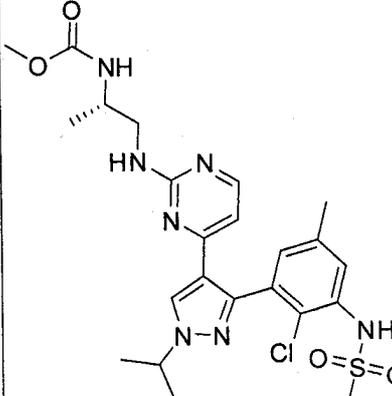
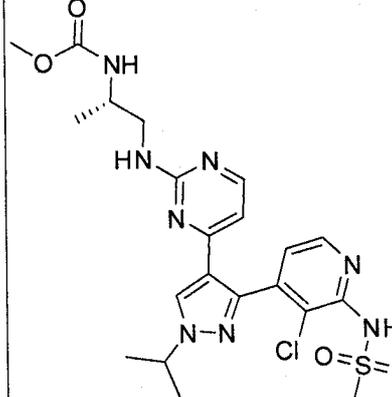
Таблица 1

Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
1		0,002		<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,63 (гепт, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 1,88 (q, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,02 (d, 3H), 0,97 (t, 3H); МС: m/z 568.2 (M + 1).
2		0,018	0,0008	МС: m/z 522,1 (M + 1)

Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
3		0,002		МС: m/z 534,1(M + 1)
4		0,033	0,0023	МС: m/z 506,1 (M + 1)
5		0,001	0,0002	МС: m/z 550,1 (M + 1)

Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
6		0,046	0,0039	МС: m/z 524,2 (M + 1)
7		0,008	0,0007	МС: m/z 552,2 (M + 1)
8		0,027		МС: m/z 588,2 (M + 1)

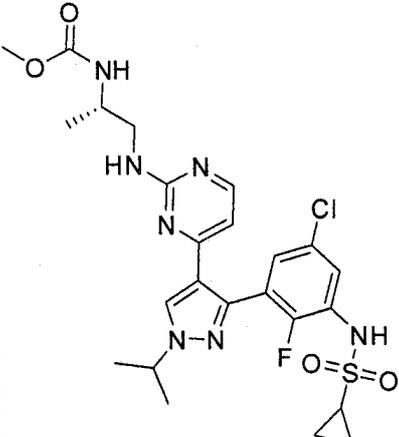
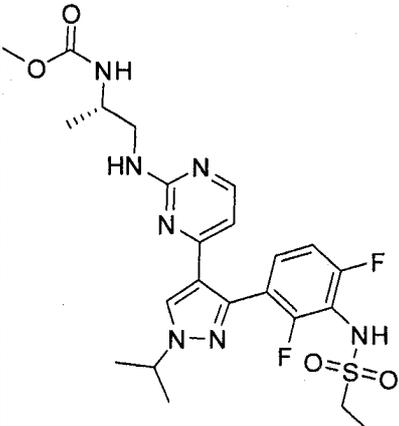
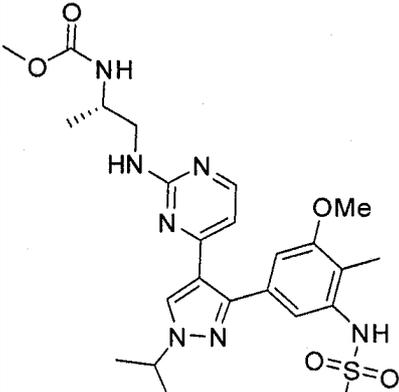
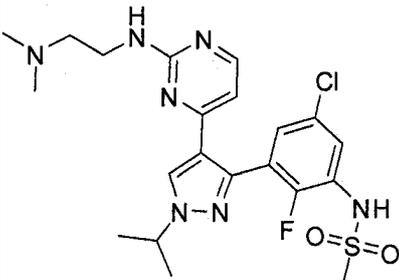
Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
9		0,002	0,0003	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J= 6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,34 (dd, J= 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,65 (ушир.s, 1H), 4,63 (гепт, J= 6,8 Гц, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,44 (m; 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,58 (d, J= 6,8 Гц, 6H), 1,02 (d, J= 4,8 Гц, 3H). МС: m/z 540,1 (M + 1)
10		0,003	0,0006	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,37 (ddd, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 6,62 (ушир.s, 1H), 4,63 (гепт, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,12 (d, 3H); МС: m/z 524,1 (M + 1).
11		0,003	0,0005	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> OD): δ 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,65 (ушир.s, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,54 (t, 3H), 1,02 (d, 3H); МС: m/z 526,0 (M + 1).

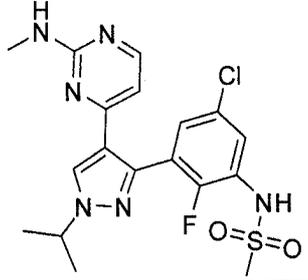
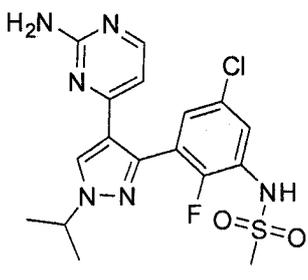
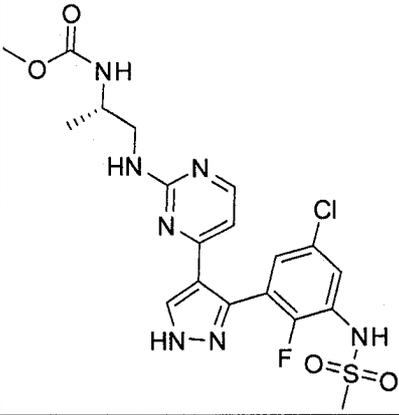
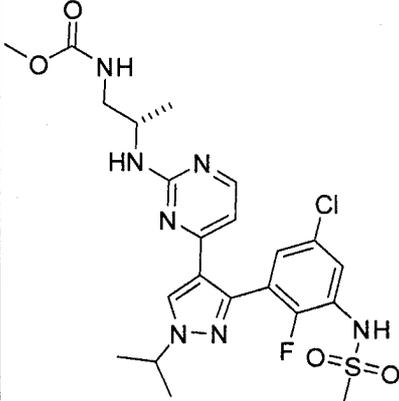
Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
12		0,004	0,00095	<sup>1</sup> H (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,12 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,90(s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,10 (d, 3H). МС: (ESI) m/z 521 (M+H) <sup>+</sup> .
13		0,006	0,0010	<sup>1</sup> H (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 1,20 (d, 3H). МС: (ESI) m/z 537 (M+H) <sup>+</sup> .
14		0,079		МС: m/z 523,1 (M + 1) <sup>1</sup>

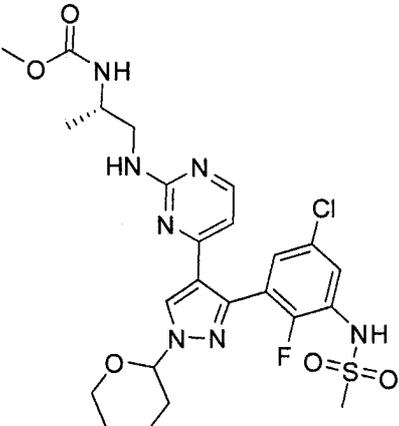
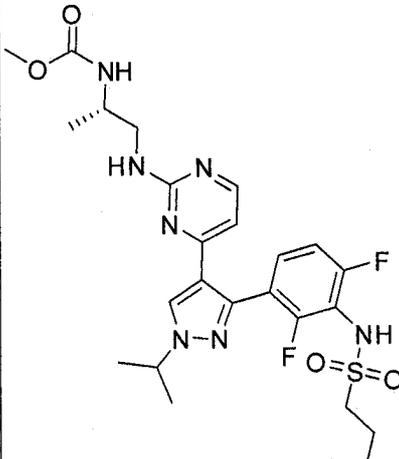
Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
15		0,004	0,0011	МС: m/z 540,1 (M + 1)
16		1,4	0,024	МС: m/z 507,2 (M + 1)
17		0,002		МС: m/z 478,1 (M + 1)
18		0,012		<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,61 (репр., 1H), 3,70-3,74 (m, 1H). 3,58 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,23 (q, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,43 (t, 3H), 1,02 (d, 3H); МС: m/z 573,1 (M + 1).

Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
19		0,093	0,0061	МС: m/z 524,1 (M + 1)
20		0,007	0,0008	МС: m/z 540,2 (M + 1)
21		0,045		<sup>1</sup> H (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,95 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,20 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,50 (d, 6H), 1,05 (d, 3H). МС: (ESI) m/z 542 (M+H) <sup>+</sup> .



Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
25		0,002		МС: m/z 566,1 (M + 1)
26		0,014	0,0017	МС: m/z 538,2 (M + 1)
27		>20	0,39	МС: m/z 532,2 (M + 1)
28		0,55	0,09	МС: m/z 496,1 (M + 1)

Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
29		0,076	0,008	МС: m/z 439,0 (M + 1)
30		0,069	0,0043	МС: m/z 425,1 (M + 1)
31		0,18	0,0008	МС: m/z 497,9 (M + 1)
32		0,031	0,0029	МС: m/z 540,1 (M + 1)

Соед. №	Структура	Анализ A375 CP IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ B-RAF V600E IC <sub>50</sub> (мкМ)	Физ. данные <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц и/или МС (m/z)
33		0,007		МС: m/z 582,1 (M + 1)
34		0,013	0,0027	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (CD <sub>3</sub> OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,62 (гепт, 1H), 3,71-3,74 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 1,88 (q, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,02 (d, 3H), 0,97 (t, 3H); МС: m/z 552,1 (M + 1).

Пример 122

Амплификационный люминисцентный гомогенный анализ

пространственного сближения B-Raf V600E/Мек (биохимический анализ B-Raf V600E)

5

Киназу B-Raf (V600E, 4 пМ) и биотинированную киназу Мек (неактивная, 10 нМ) смешивали в конечной концентрации 2X в буферном растворе для анализа (50 мМ Трис, рН 7,5, 15 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% БСА и 1 мМ DTT) и по 10 мкл добавляли в лунки аналитического планшета (белого цвета Greiner, 384-

10

луночный планшет для анализа № 781207), содержащего 0,5 мкл соединения по настоящему изобретению в концентрации 40X, разбавленного 100% ДМСО.

Планшет инкубировали в течение 60 мин при КТ.

Ферментативную реакцию киназы B-Raf индуцировали при добавлении в лунки планшета по 10 мкл АТФ 2X (10 мкМ), разбавленного буферным раствором для анализа. Через 3 ч реакцию останавливали при добавлении в лунки по 10 мкл стоп-реагента (60 мМ ЭДТУ, 0,01% Твин20). Количество фосфорилированного продукта определяли с использованием кроличьих антител anti-p-MEK (Cell Signaling, № 9121) и набора реагентов Alpha Screen IgG (БелокА) (PerkinElmer № 6760617R) при добавлении в каждую лунку по 30 мкл смеси антител (разбавление 1:2000) и гранул для детектирования (разбавление 1:1000 для обоих типов гранул) в буферном растворе для гранул (50 мМ Трис, рН 7,5, 0,01% Твин20). Добавление реагентов проводили в темноте для защиты гранул от света. Планшет сверху закрывали крышкой и инкубировали в течение 1 ч при КТ. Интенсивность люминесценции регистрировали на приборе PerkinElmer Envision. Концентрацию каждого соединения, необходимую для 50% ингибирования (EC<sub>50</sub>), рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения XL Fit data analysis.

Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли обладают ценными фармакологическими свойствами, например, по данным испытаний *in vitro*, описанных в данном контексте. Например, соединения по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются значением EC<sub>50</sub> в диапазоне от  $1 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-5}$  М, предпочтительно менее 500 нМ, 250 нМ, 100 нМ и 50 нМ в случае V600E B-Raf.

Например, величины EC<sub>50</sub> для некоторых соединений по настоящему изобретению, по данным люминесцентного гомогенного анализа пространственного сближения, приведены в таблице выше.

#### Пример 123

##### Анализ клеточной пролиферации A375 (A375 CP)

Линия клеток A375 представляет собой линию клеток меланомы с мутацией B-Raf V600E. Клетки A375-luc, экспрессирующие люциферазу, добавляли в 384-луночный планшет белого цвета с прозрачным дном, 1500 клеток/50 мкл/в лунку в среде DMEM, содержащей 10% ЭТС. Соединения по настоящему изобретению, растворенные в 100% ДМСО в соответствующих концентрациях, добавляли к клеткам с использованием устройства robotic Pin Tool (100 нл). Клетки инкубировали в течение 2 суток при 25°C, затем в каждую лунку добавляли 25

мкл реагента BrightGlo™ и измеряли интенсивность люминесценции в планшетах. Концентрацию каждого соединения, необходимую для 50% ингибирования (EC<sub>50</sub>), рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения XL Fit data analysis.

5 Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли обладают ценными фармакологическими свойствами, например, по данным анализа *in vitro*, описанным в данном контексте. Например, соединения по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются величиной EC<sub>50</sub> в диапазоне менее 500 нМ, 250 нМ, 100 нМ и  
10 50 нМ для В-Raf дикого типа и V600E В-Raf.

Например, значения EC<sub>50</sub> для некоторых соединений по настоящему изобретению по данным анализа пролиферации А375 указаны в таблице ниже.

#### Пример 124

#### Иммунный анализ

15 Клетки высевали в среде 1640 RPMI + 10% ЭТС при плотности  $30 \times 10^3$  клеток, в лунки 96-луночного планшета для культуральных тканей, затем инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч до добавления соединений по настоящему изобретению. Исследуемые соединения разбавляли ДМСО (серийные разведения), а затем добавляли к клеткам (конечная  
20 концентрация ДМСО составляла 0,1%) и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 ч. Уровни pMEK и pERK определяли с использованием набора для сэндвич-иммуноанализа (Meso Scale Discovery). Культуральные супернатанты удаляли и клетки лизировали при добавлении холодного  
25 буферного раствора для лизиса (поставляется в наборе реагентов) в течение 30 мин при осторожном встряхивании. Для определения pMEK1/2 (Ser217/221) и pERK1/2 (Thr/Tyr202/204, Thr/Tyr185/187) лизаты добавляли в планшеты с иммобилизованными антителами после блокировки (поставляются в наборе) и  
инкубировали в течение ночи при 4°C при встряхивании. Планшеты промывали и фосфобелки определяли с использованием меченных антител (поставляются в  
30 наборе), регистрируя сигнал на приборе Sector 6000.

Пример 125

Анализ на выживаемость клеток SW620

Клетки SW620 высевали в среде 1640 RPMI + 10% ЭТС при плотности 1500  
клеток в лунки 96-луночного планшета черного цвета с прозрачным дном для  
5 культуральных тканей. Исследуемые соединения разбавляли ДМСО (серийное  
разведение), а затем добавляли к клеткам (конечная концентрация ДМСО  
составляла 0,1%) и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 4  
суток. Для оценки выживаемости клеток планшеты охлаждали до КТ,  
культуральную среду удаляли и в каждую лунку добавляли по 200 мкл реагента  
10 Cell Titer-Glo (Promega, компоненты набора смешивали, как указано  
производителем, а затем разбавляли в соотношении 1:2 питательной средой).  
Планшеты встряхивали в течение 5 мин, затем инкубировали при КТ в течение 5  
мин и измеряли интенсивность люминесценции (Trilux, Perkin Elmer).

Пример 126

15 Анализ Rat1 в агарозном геле

Клетки Rat1 суспендировали в 1% агарозе (Lonza), при плотности 1000  
клеток в лунке 96-луночного планшета. Смесь агарозы с клетками инкубировали  
до затвердения. Исследуемые соединения разбавляли в ДМСО (серийные  
разведения), а затем наносили на поверхность смеси клеток и агарозы (конечная  
20 концентрация ДМСО составляла 0,2%) и инкубировали при 37°C в атмосфере 5%  
CO<sub>2</sub>. Через 17 сут рост колоний определяли после инкубирования клеток с  
красителем alamarBlue (TREK Diagnostics) и метаболическую активность  
определяли с использованием ридера планшетов Spectramax (Molecular Devices,  
Inc, поглощение измеряли при длине волны 562 нм).

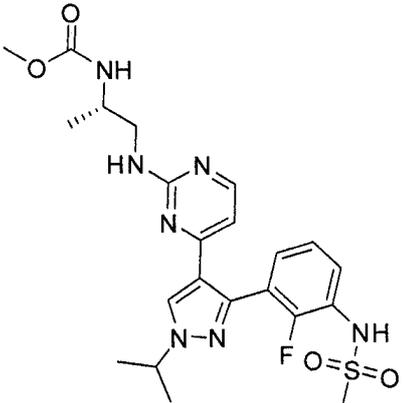
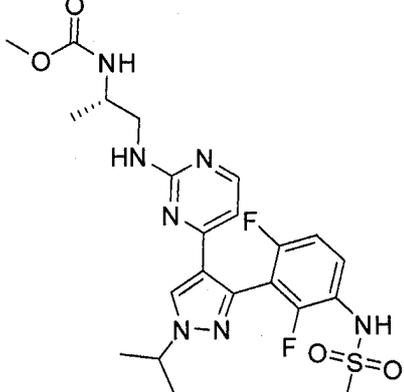
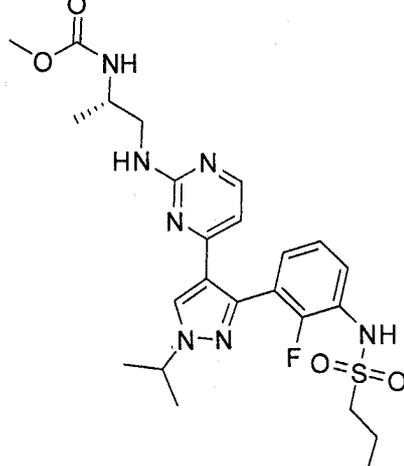
25 Пример 127

Анализ микросомального клиренса в печени

Микросомальный анализ клиренса in vitro проводили для оценки  
потенциальных рисков, связанных метаболической стабильностью соединений в  
печени. Исследуемое соединение (1 мкМ) инкубировали в смеси с микросомами  
30 печени (0,5 мг/мл) из различных видов животных (мыши, крысы, обезьяны,  
собаки и человека) и НАДФН (1 мМ) в 100 мМ фосфатнокалиевом буферном  
растворе при 37°C. В определенные моменты реакции (0, 5, 10 и 30 мин)  
отбирали аликвотные части реакционной смеси и реакцию останавливали при

добавлении охлажденного на льду ацетонитрила, содержащего внутренний масс-спектрометрический стандарт. Образцы центрифугировали и супернатанты анализировали методом ЖХ-МС/МС. Метаболический период полураспада *in vitro* ( $t_{1/2}$ , мин) и собственный клиренс ( $CL_{int}$ , мкл/мин/мг) определяли по скорости и степени метаболизма исследуемого соединения, которое определяли по исчезновению исходного соединения из реакционной смеси. Указанные значения можно масштабировать для прогнозирования иммунного клиренса в печени ( $CL_h$ , мл/мин/кг) и экстракционного индекса (ЭИ, определяют по соотношению рассчитанного метаболического клиренса в печени к печеночному кровотоку для данного вида). В основном соединения с высоким рассчитанным значением  $CL_{int}$  или ЭИ *in vitro* рассматриваются в качестве представляющих высокий риск для о метаболизма *in vivo*, ограничивающий воздействие соединения. Измеренные экстракционные индексы некоторых соединений по настоящему изобретению приведены в таблице ниже.

Соединение	Структура	ЭИ человека	ЭИ мыши
9		<0,21	0,48
7		0,65	0,91

Соединение	Структура	ЭИ человека	ЭИ мыши
4		<0,31	0,40
6		0,69	
3		0,69	0,85

Соединение	Структура	ЭИ человека	ЭИ мыши
1		0,66	0,79

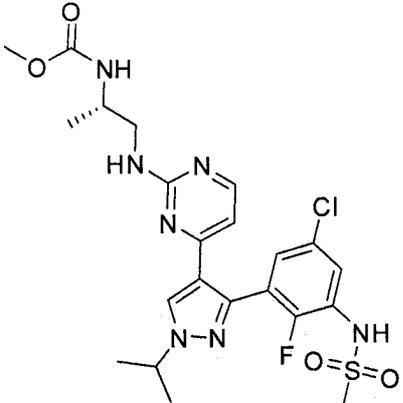
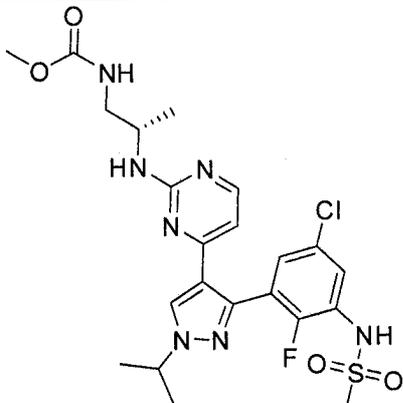
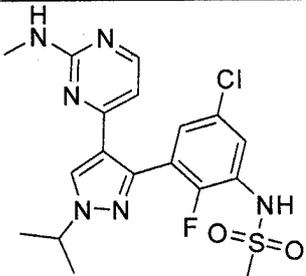
Пример 128

Анализ киназы A549 p38α MAP с использованием реагента Bright-Glo и репортерного гена (RGA)

5 Клетки A549 устойчиво трансфектировали промотором-репортером IL-8, pGL3-IL8-Luc. Клетки высевали при концентрации  $4 \times 10^5$ /мл в лунки 384-луночного планшета белого цвета (40 мкл в лунке, 5% CD-ЭТС, 1×P/S, среда DMEM) и инкубировали в течение ночи (18-20 ч) при 37°C. Исследуемые соединения разбавляли ДМСО (серийные разведения), а затем добавляли 50 нл

10 исследуемого раствора (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%). После выдерживания с исследуемым соединением в течение 30 мин клетки стимулировали 1 нг/мл ИЛ-1 β (10 мкл раствора 5 нг/мл в лунке). Через 7-8 ч после стимуляции в лунки добавляли краситель Bright-Glo (25 мкл в лунке) для определения экспрессии люциферазы. Величины EC<sub>50</sub> для некоторых

15 тестируемых соединений по настоящему изобретению приведены в таблице ниже.

Соединение	Структура	Анализ RGA A549 p38 EC <sub>50</sub> (мкМ)	A375 CP EC <sub>50</sub> (мкМ)	Соотношение (p38 RGA)/(A375)
9		2,2	0,002	1100
32		0,69	0,031	91
29		17	0,076	220

Пример 129

Фармакокинетический анализ in vivo

5 Полное фармакокинетическое исследование: самцам мышей Balb/c (n = 3, масса тела 22-25 г) или самцам крыс Wistar (n = 3, масса тела 250-300 г) исследуемое соединение вводили внутривенно в хвостовую вену или перорально через желудочный зонд. Состав обычно содержал раствор соединения (2,5 мг/мл) в 75% ПЭГ300 и 25% D5W. После введения в течение 24 ч последовательно отбирали шесть проб крови по 50 мкл каждая. Образцы крови

центрифугировали для отделения плазмы. Образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ-МС/МС.

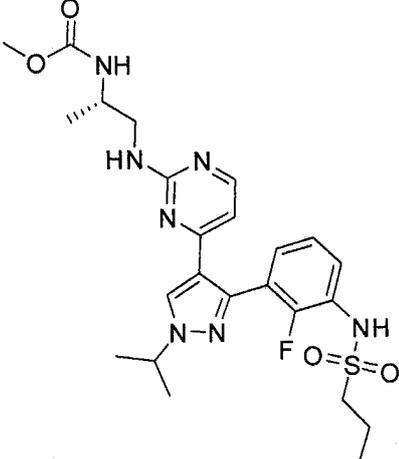
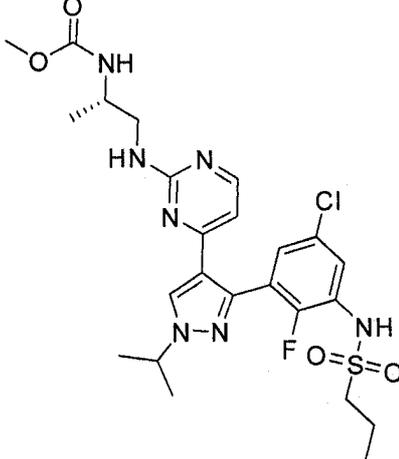
Быстрое фармакокинетическое исследование: самцам мышей Balb/c (n = 3, масса тела 22-25 г) или самцам крыс Wistar (n = 3, масса тела 250-300 г) исследуемое соединение вводили внутривенно (в/в) в хвостовую вену или перорально (п/о) через желудочный зонд. Состав обычно содержал раствор исследуемого соединения в концентрации 2,5 мг/мл в 75% ПЭГ300 и 25% D5W. После введения в течение 24 ч последовательно отбирали шесть проб крови по 50 мкл каждая. Образцы крови центрифугировали, плазму отделяли и объединяли образцы от трех животных для каждой точки отбора проб. Образцы плазмы анализировали методом ЖХ-МС/МС.

Для полного и быстрого фармакокинетического анализа некомпартментным регрессионным методом рассчитывали следующие параметры с использованием программного обеспечения Winnonlin 5,0 (Pharsight, Mountain View, CA, USA): клиренс плазмы (КП), максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC<sub>0-inf</sub>) и пероральная биодоступность в процентах (ПД %).

Фармакокинетические параметры у мышей, полученные для некоторых соединений по настоящему изобретению, приведены в таблице ниже.

Соединение №	Структура	Доза (мг/кг), п/о/в/в	ПК (мл/мин/кг)	п/о AUC (ч*мкМ)	п/о C <sub>max</sub> (мкМ)	ПД(%)
9		10/2	4,3 ±0,4	30 ±4	27 ±4	43 ±6

Соединение №	Структура	Доза (мг/кг), п/о/в/в	ПК (мл/мин/кг)	п/о AUC (ч*мкМ)	п/о C <sub>max</sub> (мкМ)	ПД(%)
7		10/2	99 ±13	0,24 ±0,21	0,15 ±0,07	8 ±7
4		10/2	41 ±9	3,0 ±0,5	2,0 ±0,5	36 ±6
6		10/2	61 ±6	1,1 ±0,2	0,60 ±0,02	15 ±3

Соединение №	Структура	Доза (мг/кг), п/о/в/в	ПК (мл/мин/кг)	п/о AUC (ч*мкМ)	п/о Cmax (мкМ)	ПД(%)
3		5/2	51 (n=1)	0,20 (n=1)	0,07 (n=1)	6 (n=1)
1		5/2	7,0 (n=1)	9,7 (n=1)	7,4 (n=1)	46 (n=1)

Соединения формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли характеризуются ценными фармакокинетическими свойствами, например, по данным испытаний *in vitro* и *in vivo*, описанных в данном контексте. Например, соединение формулы I предпочтительно характеризуется значением EC<sub>50</sub> по данным анализа пролиферации клеток A375 CP в диапазоне 250 нМ или менее, предпочтительно менее 200 нМ, 150 нМ, 100 нМ и 50 нМ.

Группа 2-(метоксикарбониламино)-1-пропил в качестве R<sub>1</sub> обеспечивает предпочтительный уровень активности и селективности по сравнению с другими киназами, включая p38. Например, более чем 30-кратное увеличение активности

5

10

наблюдается при сравнении соединения 9 с соединением 29, причем по данным анализа A375 значение EC<sub>50</sub> составляет 2 нМ и 76 нМ, соответственно.

Фенилзамещенная структура соединений формулы Ib является оптимальной для метаболической стабильности (ЭИ у мышей и человека) при наличии фтора или хлора в положении R<sub>5</sub> и фтора, хлора или метила в положении R<sub>3</sub>.  
Например, величина ЭИ (у человека) для соединений 9 и 6 составляет <0,21 и 0,69, соответственно.

Комбинация группы 2-(метоксикарбониламино)-1-пропил в качестве R<sub>1</sub>, замещенных R<sub>3</sub>/R<sub>5</sub> и метильной группы в качестве R<sub>4</sub> оказывает неожиданное действие на общее действие лекарственного средства (AUC). См., например, соединение 9 (по сравнению с соединениями 1, 3, 4, 6 и 7), причем величина AUC при введении дозы 10 мг/кг перорально составляет 30±4 мкМ\*ч.

#### Пример 130

#### Анализ эффективности in vivo в день 14 с использованием ксенотрансплантата мыши A375

Клетки A375 культивировали в стерильных условиях при температуре 37°C в инкубаторе в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение от двух до четырех недель. Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% ЭТС. Клетки пересеивали два раза в неделю с использованием смеси 0,05% трипсин/ЭДТУ. В день имплантации клетки собирали в раствор HBSS (Hank's Balanced Salt Solution). Самкам мышей Nu/Nu (Charles River, возраст 10-11 недель перед началом испытаний) имплантировали подкожно в правый бок 5×10<sup>6</sup> клеток A375 в 50% матригеле (0,2 мл). Через 19 дней после имплантации мышей рандомизировали в 6 групп (по 9 мышей в группе) со средним объемом опухоли 215 мм<sup>3</sup> и средней массой тела 24 г. Исследуемое соединение вводили два раза в сутки в течение 14 сут, начиная в день 19, в дозе 0,2 мл, при этом состав содержал соединение в соответствующей концентрации для достижения требуемой дозы. Клиническое обследование проводили каждые сутки. Объем опухоли и массу тела измеряли дважды в неделю. Конечные параметры испытаний: любое индивидуальное животное или группа, потеря массы тела в которой превышала 25% от исходного значения и/или объем опухоли превышал 3000 мм<sup>3</sup>.

Соединение 9 (в смеси с 20% ПЭГ300/3% ЕTPGS/77% воды) вводили согласно приведенному выше протоколу с использованием следующего курса лечения:

Группа 1: носитель, 1 раз в сут×14

5      Группа 2: 1 мг/кг соединения 9, дважды в сут×14

Группа 3: 3 мг/кг соединения 9, дважды в сут×14

Группа 4: 10 мг/кг соединения 9, дважды в сут×14

Группа 5: 20 мг/кг соединения 9, дважды в сут×14

10      Объем опухоли измеряли в день 14 после введения первой дозы. Частичная ответная реакция соответствовала росту опухоли на 20-50% по сравнению с контрольной группой. Стабилизацию заболевания определяли по конечному объему опухоли в пределах +/-20% от исходного размера опухоли. Частичную регрессию определяли по конечному объему опухоли, который составлял <80% от исходного объема опухоли.

15      Группа 2: частичная ответная реакция

Группа 3: стабилизация заболевания

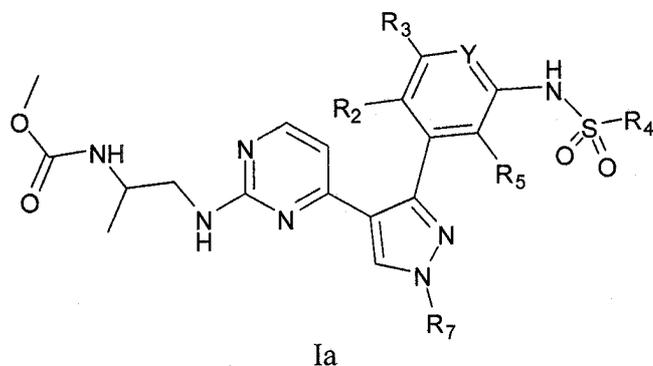
Группа 4: частичная регрессия

Группа 5: частичная регрессия

20      Следует понимать, что примеры и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном контексте, приведены только для иллюстрации и что специалисту в данной области техники представляется очевидным, что возможны различные модификации или изменения, которые включены в объем настоящего изобретения и формулу изобретения. Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, цитированные в данном  
25      контексте, в полном объеме включены в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia



5 где

Y выбран из N и CR<sub>6</sub>,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбран из водорода, галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, при условии, что если R<sub>5</sub> обозначает фтор и R<sub>1</sub> выбран из водорода, -X<sub>1</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>OX<sub>2</sub>R<sub>8a</sub>, -X<sub>1</sub>C(O)NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>X<sub>2</sub>R<sub>8b</sub>, -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>C(O)X<sub>2</sub>OR<sub>8b</sub> и -X<sub>1</sub>NR<sub>8a</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8b</sub>, то R<sub>3</sub> и R<sub>6</sub> оба не обозначают водород,

R<sub>4</sub> выбран из -R<sub>9</sub> и -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил в качестве R<sub>9</sub> обязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена, цианогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы, и R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> независимо выбран из водорода и R<sub>9</sub>,

R<sub>7</sub> выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкила и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>гетероциклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил в качестве R<sub>7</sub> обязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, галогензамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппы и галогензамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппы,

или его таутомеры, пролекарства, стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где  $R_4$  обозначает  $-R_9$ , где  $R_9$  выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкила и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, где указанные алкил или циклоалкил в качестве  $R_9$  необязательно замещены 1-3 радикалами, независимо выбранными из галогена и галогензамещенного  $C_1$ - $C_4$ алкила.

3. Соединение по п. 2, где  $R_2$  выбран из водорода и фтора,  $R_3$  выбран из хлора, фтора и метила,  $R_5$  выбран из водорода, хлора и фтора,  $Y$  выбран из  $N$  и  $CR_6$ , и  $R_6$  выбран из водорода и фтора.

4. Соединение по п. 3, выбранное из следующих соединений: метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(3-хлор-5-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-[(4-{3-[2-фтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил} пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-[(4-{3-[3-хлор-5-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил} пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(2,6-дифтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил} пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-{{4-[3-(2-фтор-3-[(3,3,3-трифторпропан)сульфонамидо]фенил}-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино}пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(3-хлор-2-метансульфонамидопиридин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир  $N$ -[(2S)-1-({4-[3-(3-фтор-2-метансульфонамидопиридин-4-ил)-1-

(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-хлор-3-этансульфонамидо-4,5-дифторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир

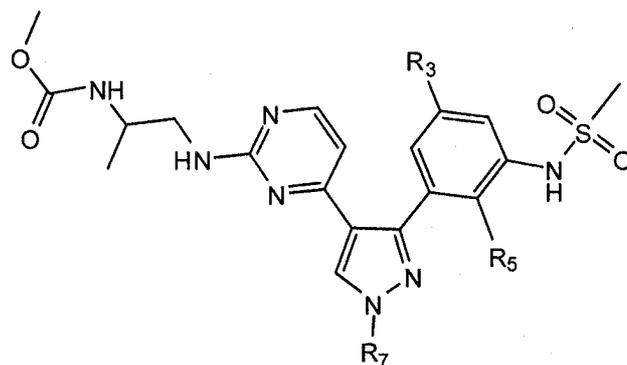
5 N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-дифтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[1-(пропан-2-ил)-3-(2,4,5-трифтор-3-метансульфонамидофенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(3-

10 метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(3-этансульфонамидо-2,4-дифторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-2-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,4-дифтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил} пиримидин-

20 2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(3-циклопропансульфонамидо-2,5-дифторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-3-циклопропансульфонамидо-2-фторфенил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-

25 ил]карбаминовой кислоты и метиловый эфир N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфонамидо)фенил]-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил} пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-ил]карбаминовой кислоты.

5. Соединение по п. 1 формулы Ib



Ib

где R<sub>3</sub> выбран из хлора, фтора и метила,

R<sub>5</sub> выбран из фтора и хлора, и

R<sub>7</sub> выбран из этила и изопропила.

5

6. Соединение по п. 5, выбранное из следующих соединений: метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-дифтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-этил-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-фтор-3-метансульфонамидо-5-метилфенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-хлор-3-метансульфонамидо-5-метилфенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2-хлор-5-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2R)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты, метиловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-дихлор-3-метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты и

метилловый эфир N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-метансульфонамидофенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ил]карбаминовой кислоты.

5 7. Соединение, выбранное из следующих соединений: N-[5-хлор-3-(4-{2-  
[(2-цианоэтил)амино]пиримидин-4-ил}-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-  
фторфенил]метансульфонамид, N-{5-хлор-3-[4-(2-{[2-(диметиламино)этил]-  
амино} пиримидин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-фторфенил}-  
метансульфонамид, N-(5-хлор-2-фтор-3-{4-[2-(метиламино)пиримидин-4-ил]-1-  
10 (пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил}фенил)метансульфонамид и N-{3-[4-(2-  
аминопиримидин-4-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-5-хлор-2-  
фторфенил}метансульфонамид.

8. Соединение, выбранное из следующих соединений: 3-бром-5-хлор-2-  
фторанилин, трет-бутиловый эфир циано(2-метилтиопиримидин-4-ил)уксусной  
15 кислоты, 1-изопропил-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-амин, 2-  
((2-бензилиден-1-этилгидразинил)метилен)малононитрил, 1-(3-амино-1-  
изопропил-1Н-пиразол-4-ил)этанон, 1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-  
ил)этанон, 1-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)этанон, 1-(3-иод-1-метил-1Н-  
пиразол-4-ил)этанон, 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-  
20 ил)проп-2-ен-1-он, 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-этил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-  
ен-1-он, 3-(диметиламино)-1-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-он, 4-  
(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин, 4-(3-иод-1-этил-1Н-  
пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин, 4-(3-иод-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-  
2-амин, 4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ол, 2-хлор-4-(3-  
25 иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин, (S)-метилловый эфир 1-(4-(3-иод-  
1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой  
кислоты, (R)-метилловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-  
ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, (S)-трет-  
бутиловый эфир 1-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-  
30 иламино)пропан-2-илкарбаминовой кислоты, 3-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-  
пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропанен-нитрил, 4-(3-иод-1-изопропил-  
1Н-пиразол-4-ил)-N-метилпиримидин-2-амин, N<sup>1</sup>-(4-(3-иод-1-изопропил-1Н-  
пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилэтан-1,2-диамин, N-(3-бром-2,4-

дифторфенил)пропан-1-сульфонамид, 3-фтор-4-иодпиридин-2-амин, 3-хлор-4-иодпиридин-2-амин, 3-бром-2,5,6-трифторанилин, 2,4-дибром-3,6-дихлоранилин, 3-бром-2-хлор-5-метиланилин, 3-бром-2,5-дифторанилин, 3-бром-5-хлор-2-фторбензойная кислота, трет-бутиловый эфир 3-бром-5-хлор-2-фторфенил-карбаминовой кислоты, трет-бутиловый эфир 3-бром-2-фтор-5-метилфенил-карбаминовой кислоты, трет-бутиловый эфир 5-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты, трет-бутиловый эфир 2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты, N-(2,4-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1-сульфонамид, 2-(2-фтор-3-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, 2,5-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 2-хлор-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 2,5-дихлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 2-хлор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, трет-бутиловый эфир 2-фтор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты, 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 2,3,6-трифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин и 3-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1-7, в смеси по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где эксципиент выбран из группы, включающей кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал из тапиоки, крахмальную пасту, предварительно желатинизированный крахмал, сахара, желатин, природные камеди, синтетические камеди, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу,

5 микrokристаллическую целлюлозу, алюмосиликат магния,  
поливинилпирролидон, тальк, карбонат кальция, порошкообразную целлюлозу,  
декстраны, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, агар-агар, карбонат  
натрия, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, полакрилин калия,  
натриевую соль гликолята крахмала, глины, стеарат натрия, стеарат кальция,  
стеарат магния, стеариновую кислоту, минеральное масло, легкое минеральное  
10 масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, прочие гликоли,  
лаурилсульфат натрия, гидрированное растительное масло, арахисовое масло,  
хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло,  
кукурузное масло, соевое масло, стеарат цинка, олеат натрия, этилолеат,  
этиллаурат, диоксид кремния и их комбинации.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, дополнительно включающая  
дополнительный терапевтический агент.

15 12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где дополнительный  
терапевтический агент выбран из противоопухолевого средства,  
обезболивающего средства, противорвотного средства, антидепрессанта и  
противовоспалительного агента.

20 13. Соединение по любому из п.п. 1-7 для лечения рака.

25 14. Соединение по п. 13, где подлежащий лечению рак выбран из группы,  
включающей карциному легких, карциному поджелудочной железы, карциному  
мочевого пузыря, карциному ободочной кишки, миелоидные нарушения, рак  
предстательной железы, рак щитовидной железы, меланому, аденомы и  
карциномы яичников, глаз, печени, желчных протоков и нервной системы.

30 15. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в  
таком лечении, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-7 или  
фармацевтической композиции по любому из п.п. 9-12.

16. Способ по п. 15, где рак выбран из группы, включающей карциному легких, карциному поджелудочной железы, карциному мочевого пузыря, карциному ободочной кишки, миелоидные нарушения, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, меланому, аденомы и карциномы яичников, глаз, печени, желчных протоков и нервной системы.

17. Способ по п. 15 или п. 16, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

18. Способ по п. 17, где дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевое средство, обезболивающее средство, противорвотное средство, антидепрессант или противовоспалительный агент.

19. Способ по п. 18, где дополнительным терапевтическим агентом являются различные ингибиторы киназы Raf или ингибиторы киназ MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, протеинкиназы C, киназы MAP, киназы MAPK или ERK.

20. Способ по п. 19, где ингибитор киназы MEK выбран из AS703026, MSC1936369B, GSK1120212, AZD6244, PD-0325901, ARRY-438162, RDEA119, GDC0941, GDC0973, TAK-733, RO5126766 и XL-518.

21. Способ по п. 20, где дополнительный терапевтический агент вводят субъекту одновременно с соединением.

22. Способ лечения состояния, опосредованного киназой Raf, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-7 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 9-12.

23. Способ по п. 22, где киназой Raf является мутантная киназа b-Raf.

24. Способ по п. 23, где мутантной киназой b-Raf является b-Raf(V600E).

### Соединение 9+Соединение А3

Ингибирование (анализ Cell Titer Glo), %

