

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192746** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.08

(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/831,665

(32) 2019.04.09

(33) US

(86) PCT/US2020/027297

(87) WO 2020/210375 2020.10.15

(71) Заявитель:
НЬЮВЕЙШН БАЙО ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чакраварти Сарваджит, Фам Сон
Минх, Канканала Джякант (US),
Пуджала Брахмам, Сони Санджив,
Джайсвал Пуджа, Палве Дипак,
Кумар Варун (IN)

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

(57) Предлагаются гетероциклические соединения в качестве ингибиторов Weel. Соединения могут найти применение в качестве терапевтических средств для лечения заболеваний и могут найти особое применение в онкологии.

202192746
A1

202192746

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571062EA/55

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США 62/831665, поданной 9 апреля 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение, главным образом, относится к терапевтическим средствам, задействованным в ингибировании киназы контрольной точки повреждения ДНК, Wee1, которая усиливает генотоксические химиотерапии путем отмены остановки клеточного цикла и надлежащей репарации ДНК. Изобретение также предоставляет фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций при лечении заболеваний, связанных с этим путем.

Уровень техники изобретения

Wee1 представляет собой тирозинкиназу, которая фосфорилирует и инактивирует Cdc2 и участвует в передаче сигналов контрольной точки G. В частности, Wee1 участвует в передаче сигналов контрольной точки G₂-M. Поскольку p53 является ключевым регулятором в контрольной точке G, опухоли с дефицитом p53 полагаются только на контрольную точку G после повреждения ДНК. В частности, поскольку p53 является ключевым регулятором в контрольной точке G₁-S, опухоли с дефицитом p53 полагаются только на контрольную точку G₂-M после повреждения ДНК. Следовательно, такие опухоли избирательно сенсibiliзируются к средствам, повреждающим ДНК, посредством ингибирования Wee1.

Wee1 принадлежит к семейству протеинкиназ, участвующих в терминальном фосфорилировании и инактивации циклина В, связанного с циклин-зависимой киназой 1, что приводит к остановке клеточного цикла G в ответ на повреждение ДНК. Wee1 был впервые идентифицирован у делящихся дрожжей, где дефицит Wee1 вызвал преждевременное митотическое проникновение и репликацию дрожжей меньшего размера. Это основная киназа, ответственная за ингибирующее фосфорилирование тирозина.

Прежде чем клетки подвергнутся митозу, они проходят через строго контролируемый каскад контрольных точек G₁-S, интра-S и G₂-M. Киназа Wee1 является ключевым регулятором контрольной точки G₂-M. Эта тирозинкиназа негативно регулирует вступление в митоз, катализируя ингибирующее фосфорилирование Cdc2 (человеческого гомолога циклин-зависимой киназы 1 (CDK1) по тирозину-15 (Y15). Это приводит к инактивации комплекса Cdc2/циклин В, который блокирует клетки в G₂-M, обеспечивая репарацию ДНК. Такое ингибирование также происходит посредством Chk1-опосредованного ингибирования фосфатаз Cdc25, которые устраняют ингибирующее

фосфорилирование Cdc2. Таким образом, вступление в митоз зависит от баланса между противоположными активностями Wee1 и Chk1/Cdc25. Таким образом, ожидается, что ингибирование Wee1 аннулирует остановку G₂-M и приведет клетки к преждевременному митозу, гипотеза, подтвержденная исследованиями, подтверждающими, что ингибирование Wee1 либо низкомолекулярными ингибиторами, либо малой интерферирующей РНК приводит к преждевременному вступлению в митоз и последующей гибели клеток в результате митотической катастрофы или апоптоза. (S. Muller, J. Clinical. Oncology, 2015).

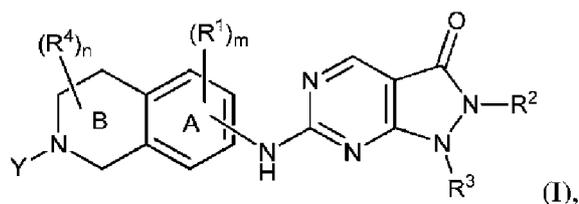
Недавно было раскрыто несколько классов ингибиторов Wee1. Среди них селективный ингибитор, AZD-1775 (1, 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((4-(4метилпиперази-1-ил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3(2H)-он). AZD-1775 проявил противоопухолевую активность в различных доклинических исследованиях в качестве монотерапии или в качестве потенцирующей химио- и лучевой терапии, и в настоящее время проходит фазу I/II клинических испытаний.

Wee1 высоко экспрессируется при нескольких типах рака, включая гепатоцеллюлярную карциному, рак молочной железы, рак шейки матки, рак легких, плоскоклеточный рак, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), глиобластому, медуллобластому, лейкоз, меланому и рак яичников. (P. Reigan et al., Trends in Pharmacol. Sci., 2016).

В клинической разработке находятся несколько ингибиторов Wee1. Существует возможность улучшить селективность ингибитора Wee1 и свойства ингибиторов для обеспечения нацеливания на конкретные типы рака.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте представлено соединение формулы (I):



или его соль, где Y, R¹, R², R³, R⁴, m и n имеют значения, подробно описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его соль представляет собой соединение формулы (II) или (III), или его соль, как подробно описано в настоящем документе.

В другом аспекте представлен способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивиду терапевтически эффективного количества соединения, как подробно описано в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль. Также предоставлен способ ингибирования Wee1 в клетке, включающий введение в клетку соединения, как подробно описано в настоящем документе, или его соли.

В другом аспекте представлены фармацевтические композиции, включающие соединение, как подробно описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Также представлены наборы, включающие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль. Соединение, как подробно описано в настоящем документе, или его соль также предусмотрены для получения лекарственного средства для лечения рака.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

«Алкил» относится к насыщенным линейным и разветвленным одновалентным углеводородным структурам и их комбинациям, имеющим указанное число атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Конкретными алкильными группами являются группы, имеющие от 1 до 20 атомов углерода («C₁-C₂₀ алкил»). Более конкретными алкильными группами являются группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода («C₁-C₈ алкил»), от 3 до 8 атомов углерода («C₃-C₈ алкил»), от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкил»), от 1 до 5 атомов углерода («C₁-C₅ алкил») или от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкил»). Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила и тому подобное.

«Алкенил», как используется в настоящем описании, относится к ненасыщенной линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, имеющей по меньшей мере один участок олефиновой ненасыщенности (т.е. имеющей по меньшей мере одну группу формулы C=C) и имеющей указанное число атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ означает от двух до десяти атомов углерода). Алкенильная группа может находиться в «цис» или «транс» конфигурациях или, альтернативно, в «E» или «Z» конфигурациях. Конкретными алкенильными группами являются группы, имеющие от 2 до 20 атомов углерода («C₂-C₂₀ алкенил»), имеющие от 2 до 8 атомов углерода («C₂-C₈ алкенил»), имеющие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкенил»), или имеющие от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄ алкенил»). Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенил (или винил), проп-1-енил, проп-2-енил (или аллил), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, их гомологи и изомеры и тому подобное.

«Алкилен», как используется в настоящем описании, относится к тем же остаткам, что и алкил, но имеющим бивалентность. Конкретными алкиленовыми группами являются группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкилен»), от 1 до 5 атомов углерода («C₁-C₅ алкилен»), от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкилен») или от 1 до 3 атомов углерода («C₁-C₃ алкилен»). Примеры алкилена включают, но не ограничиваются ими, группы, такие как метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), и тому подобное.

«Алкинил», как используется в настоящем описании, относится к ненасыщенной

линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, имеющей по меньшей мере один участок ацетиленовой ненасыщенности (т.е. имеющей по меньшей мере одну группу формулы $C\equiv C$) и имеющей указанное число атомов углерода (т.е., C_2-C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Конкретными алкинильными группами являются группы, имеющие от 2 до 20 атомов углерода (" C_2-C_{20} алкинил"), имеющие от 2 до 8 атомов углерода (" C_2-C_8 алкинил"), имеющие от 2 до 6 атомов углерода (" C_2-C_6 алкинил"), или имеющие от 2 до 4 атомов углерода (" C_2-C_4 алкинил"). Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, группы, такие как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, проп-2-инил (или пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, его гомологи и изомеры и тому подобное.

«Арил» относится к полиненасыщенным ароматическим углеводородным группам и включает их. Арил может содержать дополнительные конденсированные кольца (например, от 1 до 3 колец), включая дополнительно конденсированные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и/или гетероциклические кольца. В одном варианте арильная группа содержит от 6 до 14 кольцевых атомов углерода. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, бифенил и тому подобное.

«Карбонил» относится к группе $C=O$.

«Циклоалкил» относится к циклическим одновалентным углеводородным структурам, которые могут быть полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными, но неароматическими, с указанным числом атомов углерода (например, C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Циклоалкил может состоять из одного кольца, такого как циклогексил, или множества колец, таких как адамантил, но не включает арильные группы. Циклоалкил, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спиро- или мостиковым, или их комбинациями. Предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, имеющий от 3 до 13 кольцевых атомов углерода. Более предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, имеющий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (" C_3-C_8 циклоалкил"). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил, норборнил и тому подобное.

«Гало» или «галоген» относится к элементам Группы 17, имеющим атомные номера 9-85. Предпочтительные галогеновые группы включают фтор, хлор, бром и йод. Если остаток замещен более чем одним галогеном, на него можно ссылаться с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых групп, например, дигалогенарил, дигалогеналкил, тригалогенарил и т.п., относящихся к арилу и алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогеновыми группами, которые могут быть, но не обязательно, одинаковыми галогенами; таким образом, 4-хлор-3-фторфенил входит в объем дигалогенарила. Алкильная группа, в которой каждый водород замещен галогеновой группой, называется «пергалогеналкил». Предпочтительной пергалогеналкильной группой является трифторалкил ($-CF_3$). Аналогичным образом,

«пергалогеналкокси» относится к алкоксигруппе, в которой галоген замещает каждый Н в углеводороде, составляющем алкильный фрагмент алкоксигруппы. Примером пергалогеналкоксигруппы является трифторметокси (-OCF₃).

«Гетероарил» относится к и включает ненасыщенные ароматические циклические группы, имеющие от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и по меньшей мере один кольцевой гетероатом, включая, но не ограничиваясь ими, гетероатомы, такие как азот, кислород и сера, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через кольцевой атом углерода или кольцевой гетероатом. Гетероарил может содержать дополнительные конденсированные кольца (например, от 1 до 3 колец), включая дополнительно конденсированные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и/или гетероциклические кольца. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидил, тиофенил, фуранил, тиазолил и тому подобное.

«Гетероцикл» или «гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической группе, имеющей от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, таких как азот, сера или кислород, и тому подобное, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован. Гетероциклическая группа может иметь одно кольцо или несколько конденсированных колец, но не включает гетероарильные группы. Гетероцикл, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спиро- или мостиковым, или любой их комбинацией. В конденсированных кольцевых системах одно или несколько конденсированных колец могут быть арильными или гетероарильными. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, 2,3-дигидробензо[b]тиофен-2-ил, 4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил, и тому подобное.

«Оксо» относится к фрагменту =O.

«Необязательно замещенная», если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для этой группы, в которой заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенная группа имеет от 1 до 2, от 2 до 5, от 3 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4, от 3 до 4, от 1 до 3, от 1 до 4 или от 1 до 5 заместителей.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к ингредиенту фармацевтической композиции, отличному от активного ингредиента, который

нетоксичен для субъекта. Фармацевтически приемлемый носитель включает, но не ограничивается ими, буфер, эксципиент, стабилизатор или консервант.

Как используется в настоящем описании, «терапия» или «лечение» представляют собой подход к получению благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Например, благоприятные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются ими, одно или несколько из следующего: уменьшение симптомов, вызванных заболеванием, повышение качества жизни лиц, страдающих этим заболеванием, снижение дозы других лекарств, необходимых для лечения заболевания, задержка развития заболевания и/или увеличение выживаемости индивидов. По отношению к раку или другой нежелательной пролиферации клеток, благоприятные или желаемые результаты включают уменьшение опухоли (уменьшение размера опухоли); уменьшение скорости роста опухоли (например, для подавления роста опухоли); уменьшение количества раковых клеток; подавление, замедление или снижение до некоторой степени и предпочтительно остановка инфильтрации раковых клеток в периферические органы; подавление (до некоторой степени замедление и, предпочтительно, прекращение) метастазирования опухоли; подавление роста опухоли; предотвращение или задержку возникновения и/или рецидива опухоли; и/или облегчение до некоторой степени одного или нескольких симптомов, связанных с раком. В некоторых вариантах осуществления благоприятные или желаемые результаты включают предотвращение или задержку возникновения и/или рецидива, например, нежелательной пролиферации клеток.

Как используется в настоящем описании, «задержка развития заболевания» означает отсрочку, сдерживание, замедление, торможение, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания (такого как рак). Эта задержка может быть различной продолжительности, в зависимости от истории заболевания и/или индивидуума, подлежащего лечению. Как очевидно для специалиста в данной области, достаточная или значительная задержка может, по сути, включать профилактику, поскольку у индивидуума не развивается заболевание. Например, рак на поздней стадии, такой как развитие метастазов, может быть отсрочен.

Как используется в настоящем описании, «эффективная доза» или «эффективное количество» соединения или его соли или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для достижения благоприятных или желаемых результатов. Для профилактического использования благоприятные или желаемые результаты включают такие результаты, как устранение или снижение риска, уменьшение тяжести или задержка начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, проявляющиеся во время развития заболевания. Для терапевтического применения благоприятные или желаемые результаты включают улучшение, смягчение, ослабление, отсрочку или уменьшение одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания, повышение качества жизни людей,

страдающих этим заболеванием, уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, усиление эффекта другого лекарственного средства, например, посредством таргетирования, задержку развития заболевания и/или увеличение выживаемости. В отношении рака или другой нежелательной клеточной пролиферации эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы вызвать уменьшение опухоли и/или уменьшить скорость роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для предотвращения или задержки другой нежелательной клеточной пролиферации. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для задержки развития. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки возникновения и/или рецидива. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений, в случае рака эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) подавлять, тормозить, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) подавлять (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) подавлять рост опухоли; (vi) предотвратить или отсрочить возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. Эффективную дозу можно вводить за одно или несколько введений. Для целей этого раскрытия эффективная доза соединения или его соли, или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения прямым или косвенным путем. Подразумевается и понятно, что эффективная доза соединения или его соли, или фармацевтической композиции может быть достигнута или не может быть достигнута в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией. Таким образом, «эффективная доза» может рассматриваться в контексте введения одного или нескольких терапевтических средств, и одно средство может считаться введенным в эффективном количестве, если в сочетании с одним или несколькими другими средствами может быть достигнут или достигнут желаемый результат.

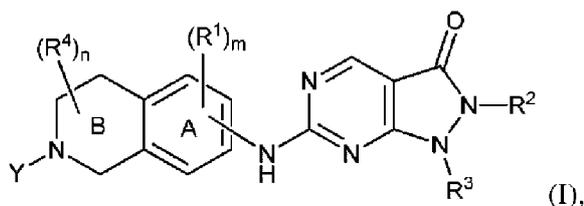
Используемый в настоящем описании термин «индивидуум» означает млекопитающее, включая человека. Индивидуум включает, но не ограничивается этим, человека, крупный рогатый скот, лошадь, кошку, собаку, грызунов или приматов. В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека. Индивидуум (например, человек) может иметь запущенное заболевание или заболевание меньшей степени, например, низкую опухолевую нагрузку. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума ранняя стадия пролиферативного заболевания (например, рака). В некоторых вариантах осуществления у индивидуума поздняя стадия пролиферативного заболевания (например, распространенный рак).

Ссылка на «примерно» значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковые. Например, описание, относящееся к «примерно X», включает описание «X».

Следует понимать, что аспекты и варианты, описанные в настоящем документе, также включают «состоящие» и/или «состоящие по существу из» аспектов и вариантов.

Соединения

В одном аспекте предоставлено соединение формулы (I):



или его соль, где:

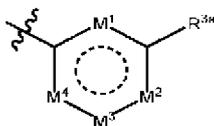
Y представляет собой водород или R⁴;

m имеет значение 0, 1, 2 или 3;

n имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

R¹ независимо представляет собой F, Cl или метил;

R² представляет собой C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил или -(C₁-C₃ алкилен)CF₃;



R³ представляет собой , где:



указывает на ароматическое кольцо;

M¹ представляет собой CH, CR^{3b} или N;

M² представляет собой CH, CR^{3b}, N или отсутствует;

M³ представляет собой CH, CR^{3b}, N, O или S;

M⁴ представляет собой CH, CR^{3b}, N, O или S,

при условии, что:

(1) когда M⁴ представляет собой O или S и M² отсутствует, тогда M³ представляет собой CH, CR^{3b} или N, и

(2) когда M³ представляет собой O или S и M² отсутствует, тогда M⁴ представляет собой CH, CR^{3b} или N;

R^{3a} представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или -CN, или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH или -CN, при условии, что когда R^{3a} представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH или -CN, тогда по меньшей мере один из M¹, M², M³ и M⁴ представляет собой CR^{3b};

R^{3b} представляет собой галоген или -CN;

каждый R^4 независимо представляет собой оксо, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, галоген, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, -CN, $-Si(C_1-C_6 \text{ алкил})_3$, $-OR^{17}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, C_3-C_6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OR^{17}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)R^{17}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{17}C(O)R^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2R^{17}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(C_3-C_6 \text{ циклоалкил})$ или $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(3-6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый R^4 независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-OR^{19}$, $-NR^{19}R^{20}$ или $-C(O)R^{19}$,

или два R^4 , когда они связаны с одним и тем же углеродом, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен R^{19} ;

каждый R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо представляет собой водород, C_3-C_6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или C_1-C_6 алкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, оксо или -ОН, или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный галогеном, оксо или -ОН.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его соли, соединение отличается от соединений в таблице 1X или их соли. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его соли, соединение отличается от соединений No. 1x-39x в таблице 1X или их соли.

Таблица 1X

1x	1-(6-Циклопропилпиримидин-2-ил)-2-этил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
2x	1-(6-Циклопропилпиримидин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
3x	1-(6-Циклопропилпиримидин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
4x	1-(3-(трет-бутил)-4-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
5x	1-(3-Циклопропил-4-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
6x	1-(3-(Трет-бутил)-2-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-

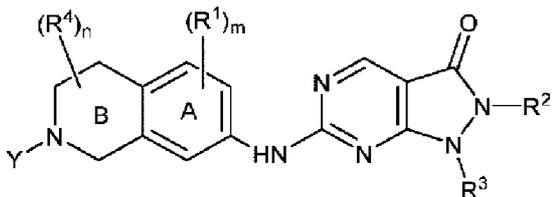
	тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
7x	1-(3-Циклопропил-2-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
8x	2-(Трет-бутил)-4-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
9x	2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
10x	2-Циклопропил-4-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
11x	2-Циклопропил-6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
12x	2-(Трет-бутил)-6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
13x	1-(3-(Трет-бутил)-4-хлор-2-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
14x	1-(3-(Трет-бутил)-2,4-дифторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
15x	1-(2-(Трет-бутил)-3-фторпиримидин-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
16x	1-(6-(Трет-бутил)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
17x	1-(6-(Трет-бутил)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-изопропил-6-((7-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
18x	1-(2-Циклопропилпиримидин-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он

19x	2-Изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)пиридин-4-ил)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
20x	1-(3-(Трет-бутил)-4-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
21x	1-(3-Циклопропил-4-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
22x	1-(3-(Трет-бутил)-2-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
23x	1-(3-Циклопропил-2-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
24x	2-(Трет-бутил)-4-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
25x	2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-4-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
26x	2-Циклопропил-4-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
27x	2-Циклопропил-6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
28x	2-(Трет-бутил)-6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензонитрил
29x	1-(3-(Трет-бутил)-4-хлор-2-фторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
30x	1-(3-(Трет-бутил)-2,4-дифторфенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
31x	1-(2-(Трет-бутил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-

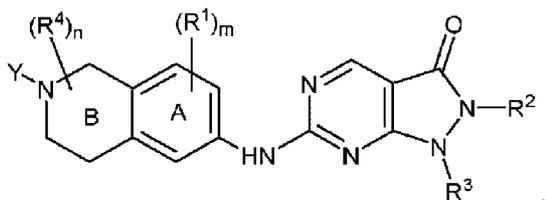
	d]пиримидин-3-он
32x	1-(6-(Трет-бутил)-5-фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
33x	1-(6-(Трет-бутил)-5-фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
34x	1-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
35x	2-Изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)пиридин-4-ил)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
36x	1-(2-(Трет-бутил)-5-фторпиридин-4-ил)-2-этил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
37x	1-(6-(Трет-бутил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-этил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
38x	2-этил-1-(3-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
39x	1-(2-(Трет-бутил)-5-фторпиридин-4-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
40x	1-(4-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
41x	1-(4-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он
42x	1-(2-(Трет-бутил)-5-фторпиридин-4-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) соединение имеет

формулу (II):



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) соединение имеет формулу (III):



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил или втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой изопропил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из изопропила, этила, циклопропила и $-CH_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) M^1 представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой CR^{3b} . В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой N .

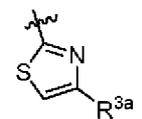
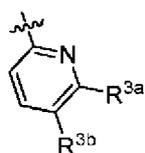
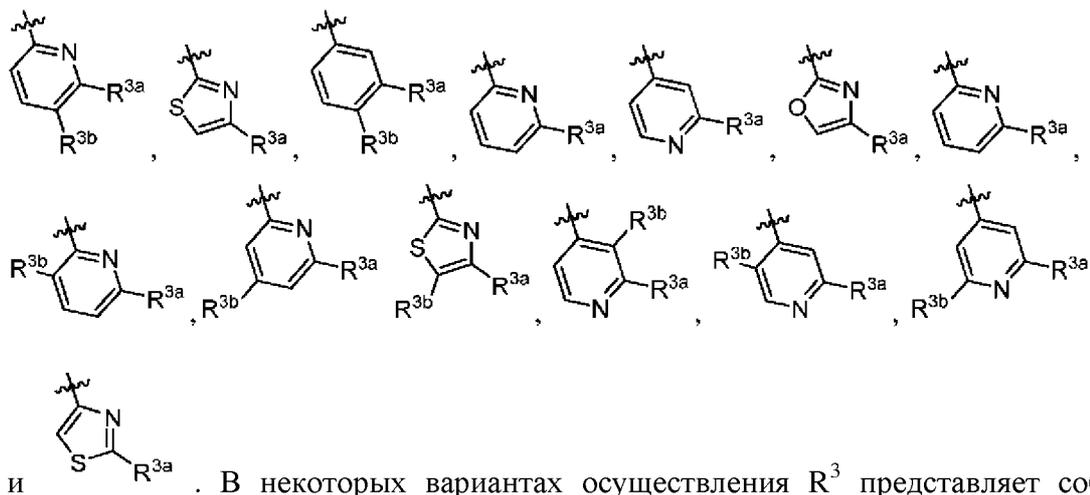
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) M^2 представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления M^2 представляет собой CR^{3b} . В некоторых вариантах осуществления M^2 представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления M^2 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) M^3 представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления M^3 представляет собой CR^{3b} . В некоторых вариантах осуществления M^3 представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления M^3 представляет собой S . В некоторых вариантах осуществления M^3 представляет собой O .

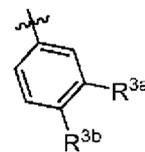
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) M^4 представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления M^4 представляет собой CR^{3b} . В некоторых вариантах осуществления M^4 представляет собой N . В некоторых вариантах

осуществления M^4 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления M^4 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления, когда M^4 представляет собой O или S и M^2 отсутствует, тогда M^3 представляет собой CH, CR^{3b} или N. В некоторых вариантах осуществления, когда M^3 представляет собой O или S и M^2 отсутствует, тогда M^4 представляет собой CH, CR^{3b} или N.

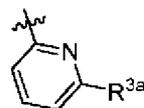
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^3 выбран из группы, состоящей из:



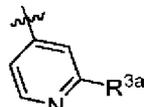
некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



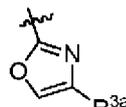
вариантах осуществления R^3 представляет собой



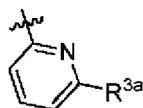
осуществления R^3 представляет собой

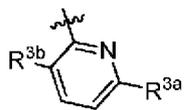


R^3 представляет собой

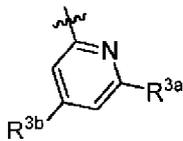


собой

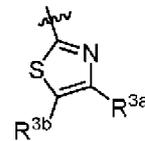




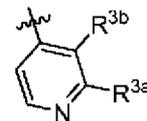
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

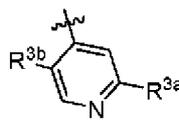


В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



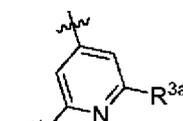
. В некоторых

вариантах осуществления R^3 представляет собой



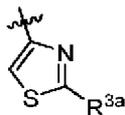
. В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой

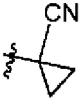


. В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^{3a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 галогеналкилом или $-CN$, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен C_1 - C_6 галогеналкилом или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который является незамещенным, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 галогеналкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен C_1 - C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный $-CN$, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет

собой , или .

. В некоторых вариантах осуществления R^{3a}

представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой



. В

некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой



. В некоторых

вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный

галогеном, -ОН или -CN, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил,

изобутил или втор-бутил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -ОН или

-CN. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, который

является незамещенным, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил,

изобутил или втор-бутил, каждый из которых является незамещенным. В некоторых

вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный

галогеном, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил или

втор-бутил, каждый из которых необязательно замещен галогеном. В некоторых

вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный

-ОН, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил или втор-

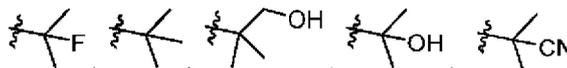
бутил, каждый из которых необязательно замещен -ОН. В некоторых вариантах

осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН,

такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил или втор-

бутил, каждый из которых необязательно замещен -CN. В некоторых вариантах

осуществления R^{3a} представляет собой



или



. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой



. В

некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой



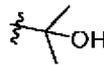
. В некоторых

вариантах осуществления R^{3a} представляет собой



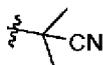
. В некоторых вариантах

осуществления R^{3a} представляет собой



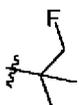
. В некоторых вариантах осуществления

R^{3a} представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет

собой



. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой

значение 3. В некоторых вариантах осуществления m имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m имеет значение 0 или 1.

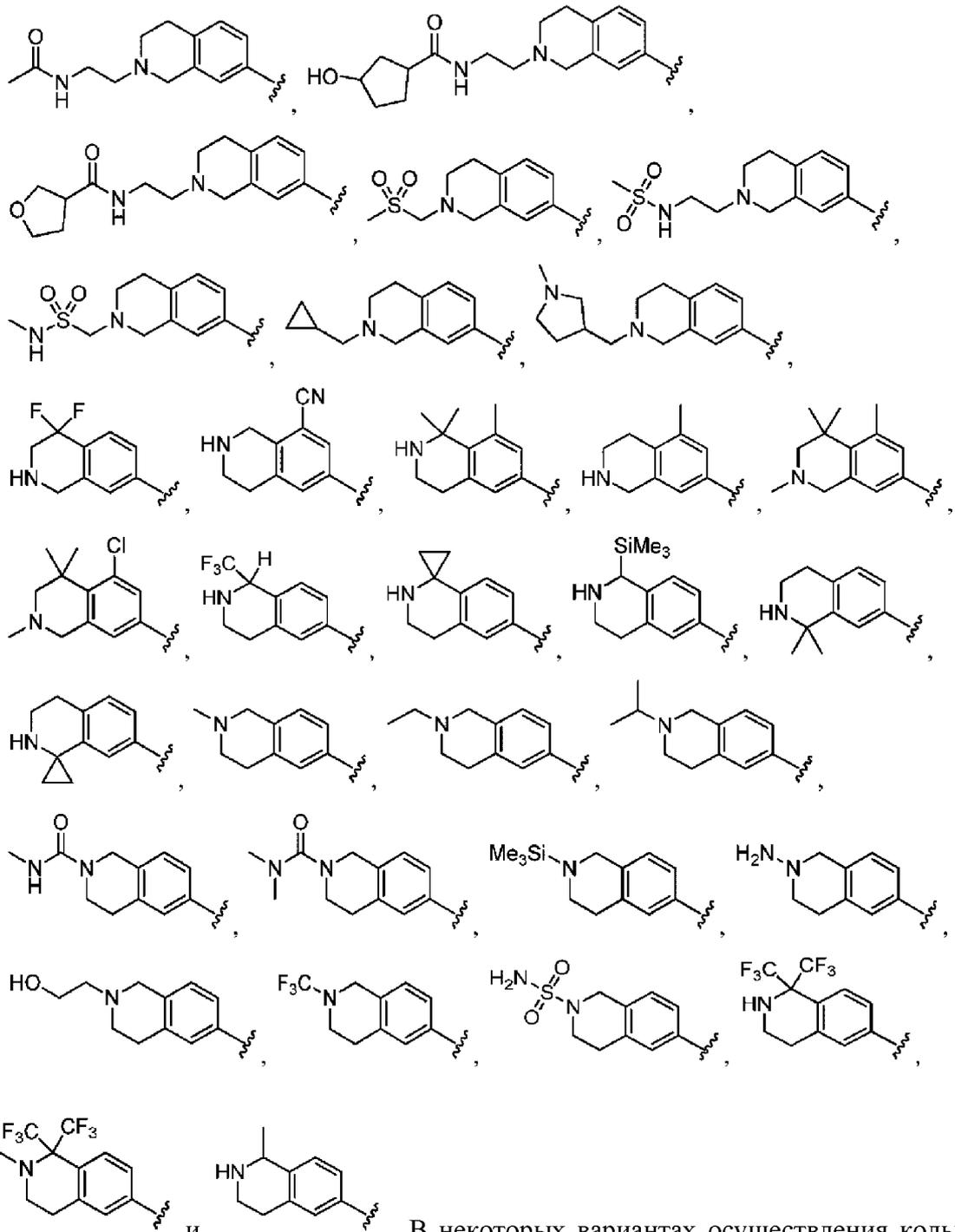
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R^1 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) n имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 3. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 4. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0 или 1.

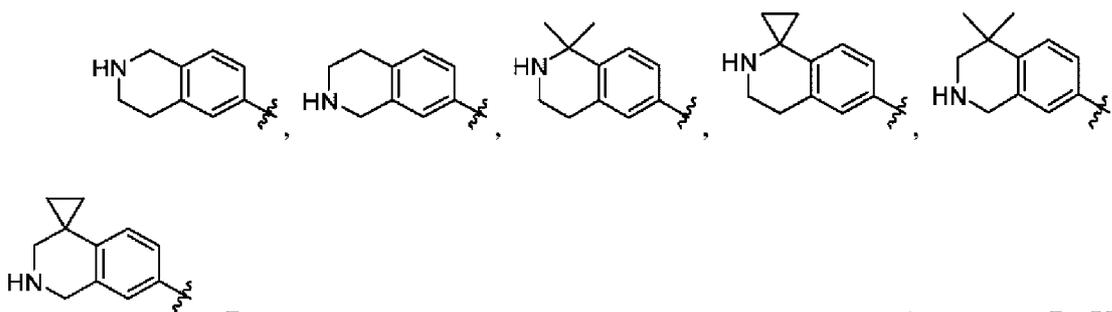
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, или два R^4 , когда они связаны с одним и тем же атомом углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, трет-бутил, изобутил или втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 1 и R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и два R^4 , когда они связаны с одним и тем же атомом углерода, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) Y представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой R^4 . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, трет-бутил, изобутил или втор-бутил.

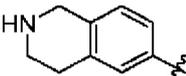
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), кольцо A, кольцо B, Y , R^1 и R^4 вместе, взятые вместе образуют фрагмент, выбранный из группы, состоящей из:

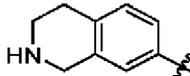


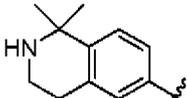
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А, кольцо В, Y, R¹ и R⁴ вместе, взятые вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы, состоящей из:

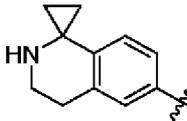


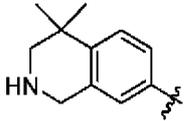
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А, кольцо В, Y, R¹ и R⁴

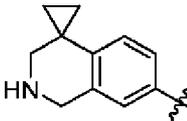
вместе, взятые вместе, образуют  . В некоторых вариантах осуществления

кольцо А, кольцо В, Y, R¹ и R⁴ вместе, взятые вместе, образуют  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А, кольцо В, Y, R¹ и R⁴ вместе, взятые

вместе, образуют  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А, кольцо

В, Y, R¹ и R⁴ вместе, взятые вместе, образуют  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А, кольцо В, Y, R¹ и R⁴ вместе, взятые вместе, образуют

 . В некоторых вариантах осуществления кольцо А, кольцо В, Y, R¹ и R⁴

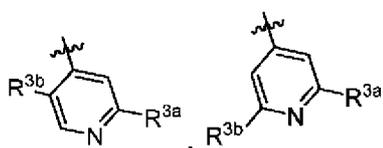
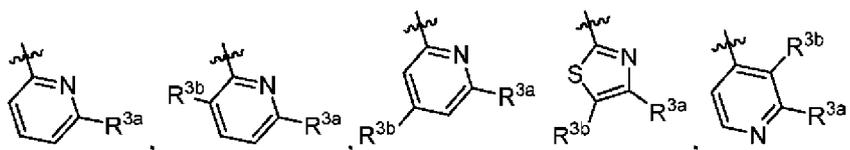
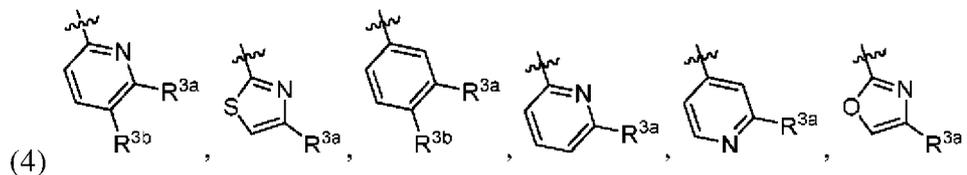
вместе, взятые вместе, образуют  .

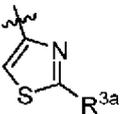
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) соединение имеет одну или несколько из следующих характеристик:

(I) R² представляет собой

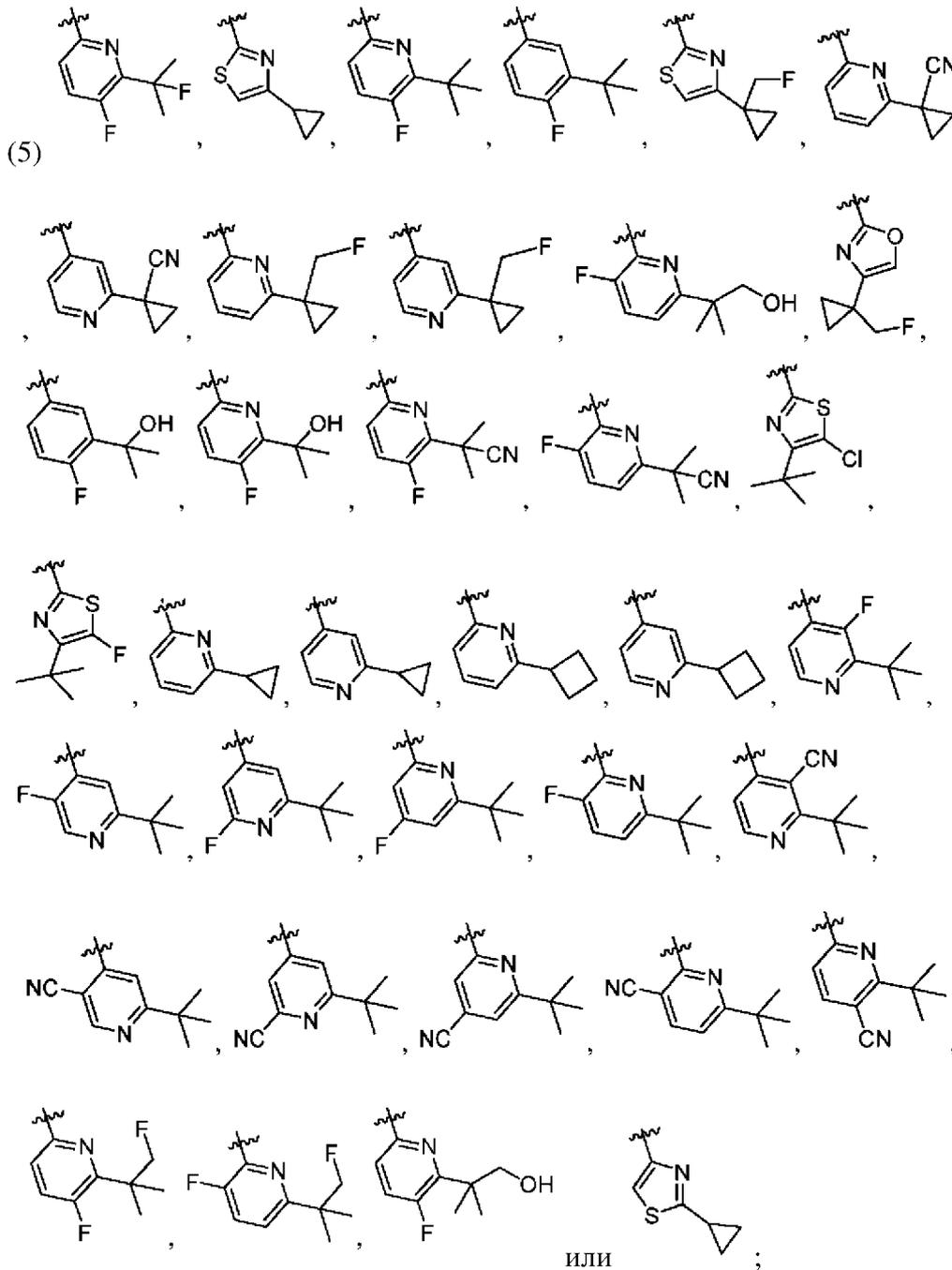
- (1) C₁-C₆ алкил, такой как изопропил или этил,
- (2) C₃-C₆ циклоалкил, такой как циклопропил, или
- (3) -(C₁-C₃ алкилен)CF₃, такой как -CH₂CF₃;

(II) R³ представляет собой

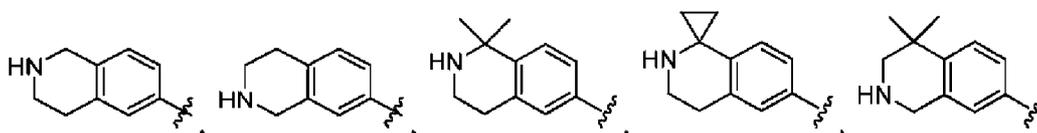


или  , где R^{3a} представляет собой C₃-C₆

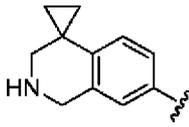
циклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкилом или -CN, или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH или -CN, при условии, что когда R^{3a} представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH или -CN, тогда по меньшей мере один из M¹, M², M³ и M⁴ представляет собой CR^{3b}, и R^{3b} представляет собой галоген или -CN, или



(III) кольцо А, кольцо В, R¹ и R⁴, взятые вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы, состоящей из:



и



В некоторых вариантах осуществления применяется характеристика (1). В некоторых вариантах осуществления применяется характеристика (2). В некоторых вариантах осуществления применяется характеристика (3). В некоторых вариантах осуществления применяется характеристика (4). В некоторых вариантах осуществления применяется характеристика (5). В некоторых вариантах осуществления применяется характеристика (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (I) и (4). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (I) и (5). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (1) и (4). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (1) и (5). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (2) и (4). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (2) и (5). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (3) и (4). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (3) и (5). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (I) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (1) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (2) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (3) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (4) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (5) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (I), (4) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (I), (5) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (1), (4) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (1), (5) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (2), (4) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (2), (5) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (3), (4) и (III). В некоторых вариантах осуществления применяются характеристики (3), (5) и (III).

В описаниях в настоящем документе подразумевается, что каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект части может быть объединено с каждым описанием, вариацией, вариантом осуществления или аспектом других частей, так же, как если бы каждая комбинация описаний была конкретно и индивидуально перечислена. Например, каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект, представленные в настоящем документе в отношении R^1 формулы (I), могут быть объединены с каждым описанием, вариацией, вариантом осуществления или аспектом R^2 , R^3 , R^4 , m , n и Y так же, как если бы каждая комбинация была указана отдельно и индивидуально. Также понятно, что все описания, вариации, варианты осуществления или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к другим

формулам, подробно описанным в настоящем документе, и одинаково описаны, как если бы каждое без исключения описание, вариация, вариант осуществления или аспект были отдельно и индивидуально перечислены для всех формул. Например, все описания, вариации, варианты осуществления или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к любой из формул, подробно описанных в настоящем документе, такой как формула (II) и формула (III), и одинаково описаны, как если бы каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект были отдельно и индивидуально перечислены для всех формул.

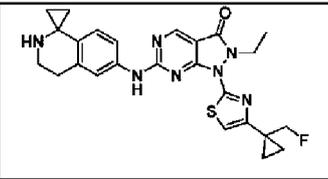
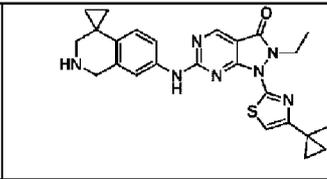
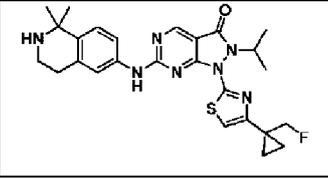
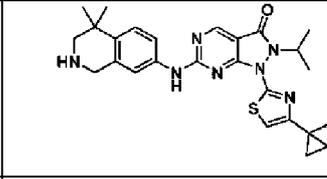
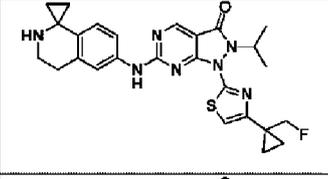
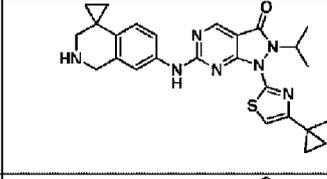
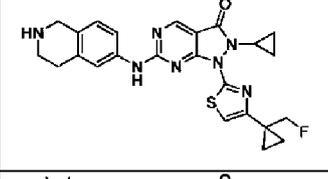
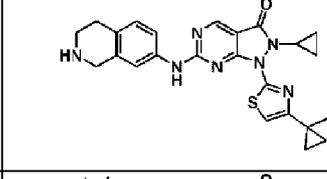
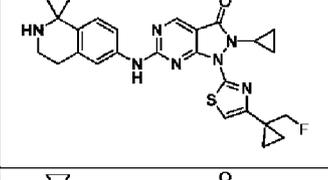
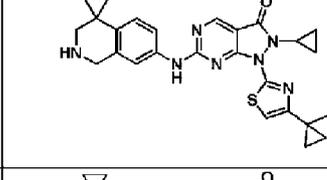
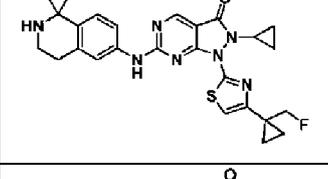
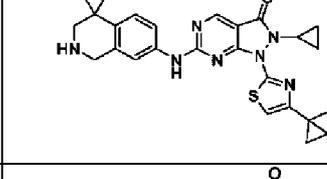
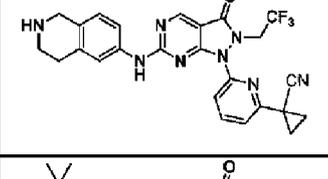
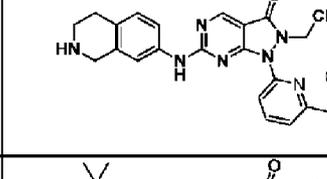
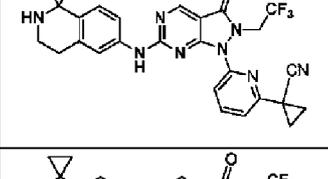
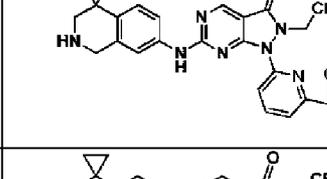
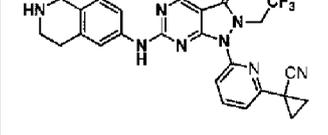
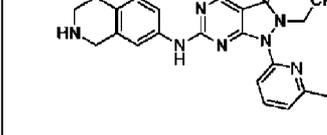
Также предоставлены соли упомянутых в настоящем документе соединений, такие как фармацевтически приемлемые соли. Изобретение также включает любую или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы описанных соединений.

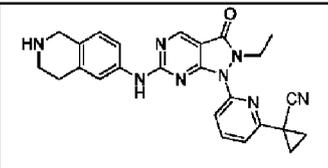
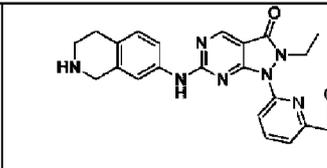
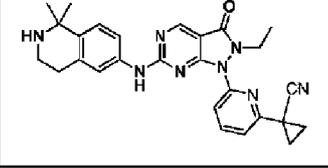
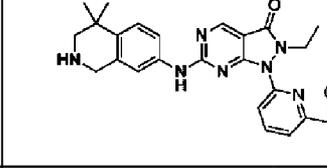
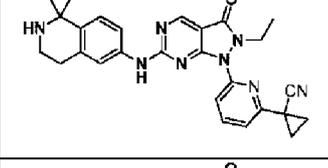
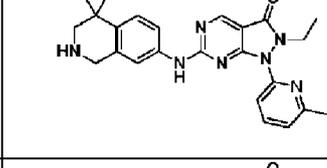
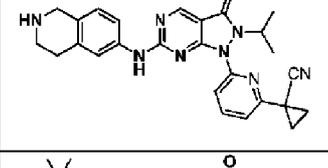
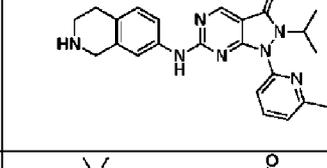
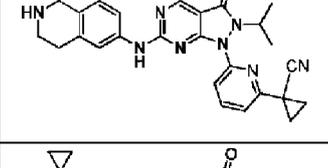
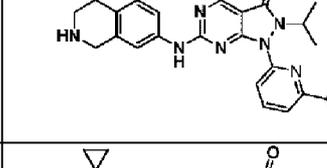
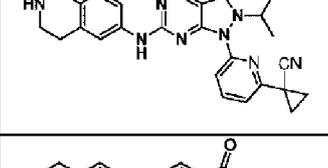
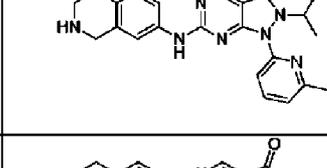
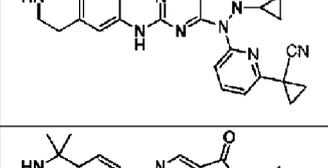
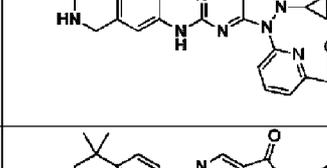
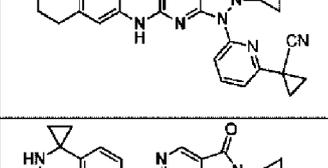
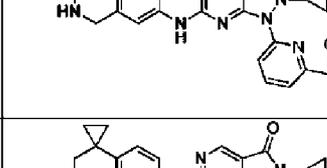
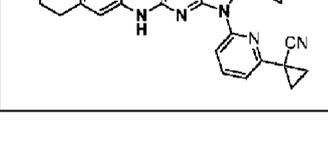
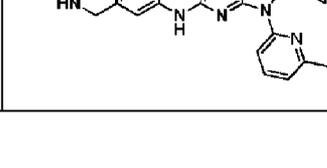
Соединение, как подробно описано в настоящем документе, может в одном аспекте быть в очищенной форме, и композиции, содержащие соединение в очищенных формах, подробно описаны в настоящем документе. Представлены композиции, содержащие соединение, как описано в настоящем документе, или его соль, такие как композиции по существу чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, как подробно описано в настоящем документе, или его соль, находится по существу в чистой форме. Если не указано иное, «по существу чистая» означает композицию, которая содержит не более 35% примесей, где примесь означает соединение, отличное от соединения, составляющего большую часть композиции, или его соли. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более 25%, 20%, 15%, 10% или 5% примеси. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не более 3%, 2%, 1% или 0,5% примеси.

Репрезентативные соединения перечислены в таблице 1.

Таблица 1

Соединение No.	Структура	Соединение No.	Структура
1.1		1.2	
1.3		1.4	
1.5		1.6	
1.7		1.8	
1.9		1.10	
1.11		1.12	
1.13		1.14	
1.15		1.16	
1.17		1.18	

1.19		1.20	
1.21		1.22	
1.23		1.24	
1.25		1.26	
1.27		1.28	
1.29		1.30	
1.31		1.32	
1.33		1.34	
1.35		1.36	

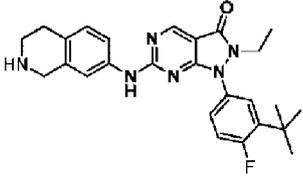
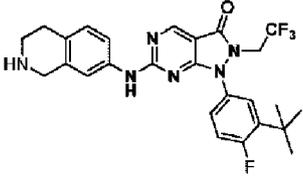
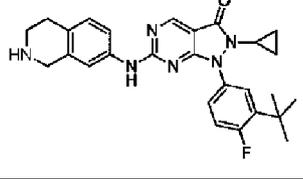
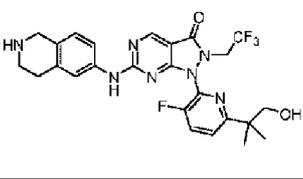
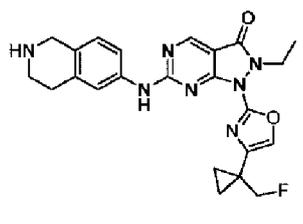
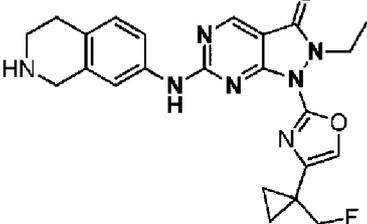
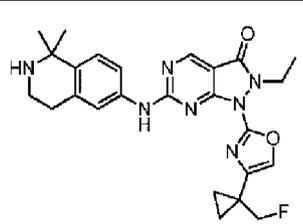
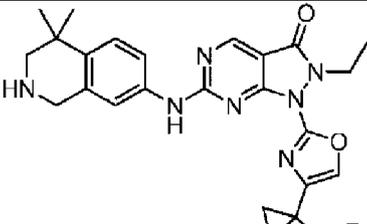
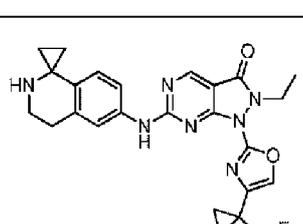
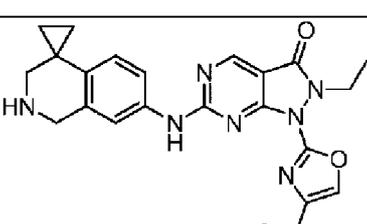
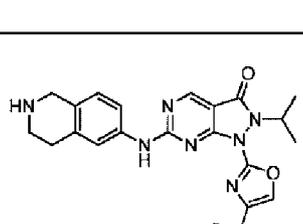
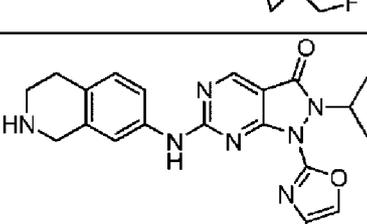
1.37		1.38	
1.39		1.40	
1.41		1.42	
1.43		1.44	
1.45		1.46	
1.47		1.48	
1.49		1.50	
1.51		1.52	
1.53		1.54	

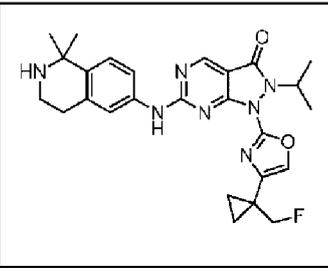
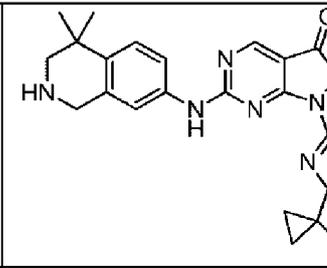
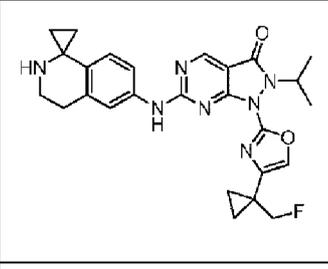
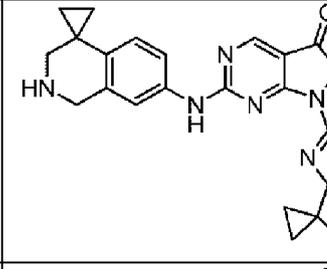
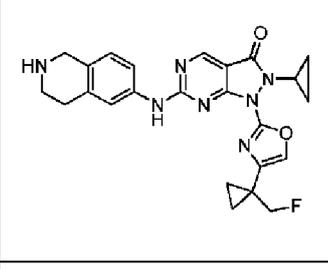
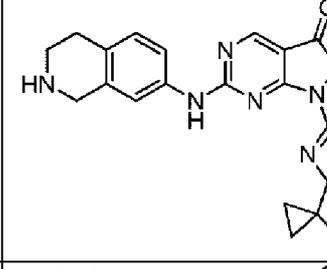
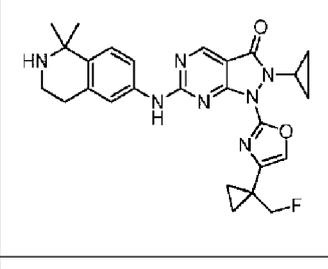
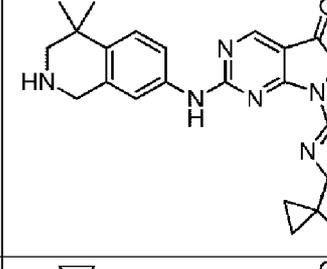
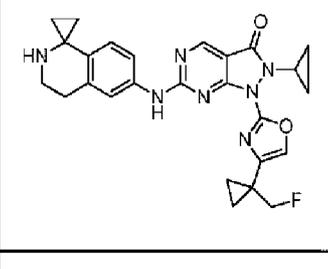
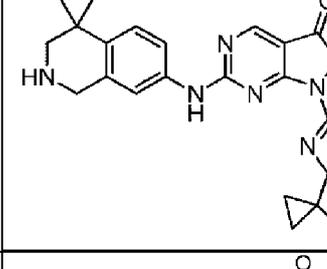
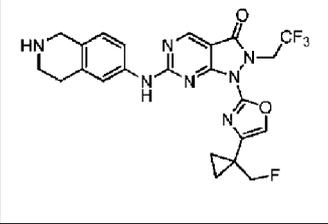
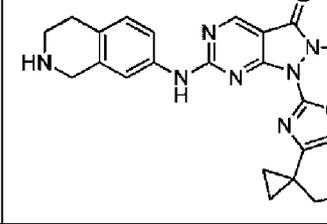
1.55		1.56	
1.57		1.58	
1.59		1.60	
1.61		1.62	
1.63		1.64	
1.65		1.66	
1.67		1.68	
1.69		1.70	
1.71		1.72	

1.73		1.74	
1.75		1.76	
1.77		1.78	
1.79		1.80	
1.81		1.82	
1.83		1.84	
1.85		1.86	
1.87		1.88	
1.89		1.90	

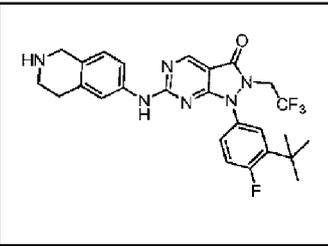
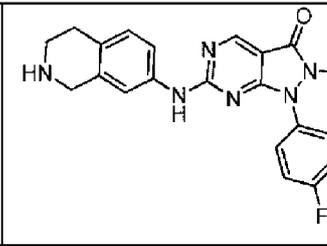
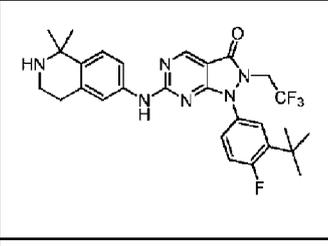
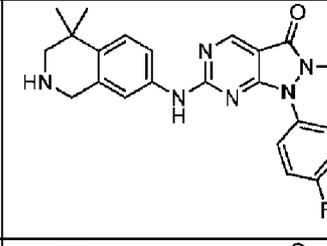
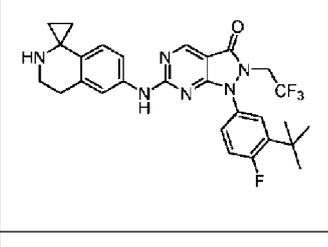
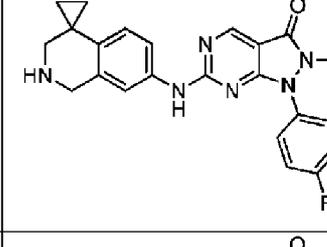
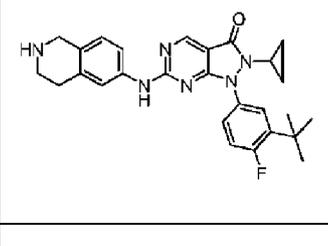
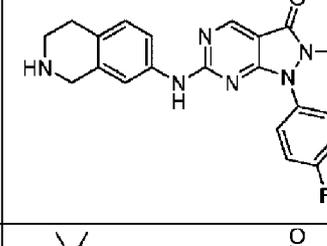
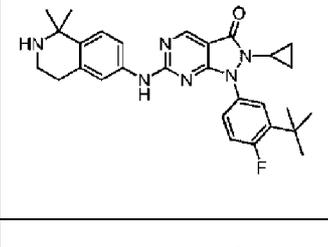
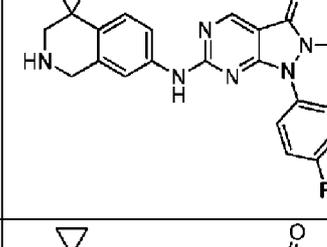
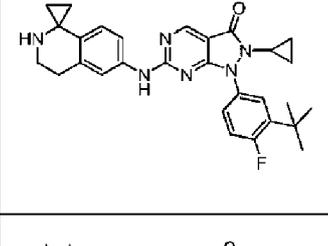
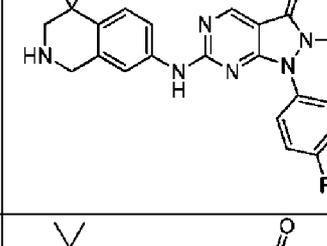
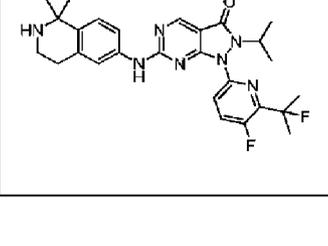
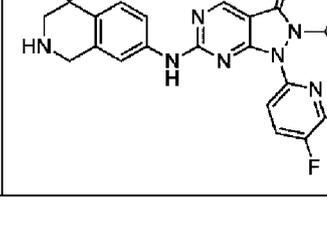
1.91		1.92	
1.93		1.94	
1.95		1.96	
1.97		1.98	
1.99		1.100	
1.101		1.102	
1.103		1.104	
1.105		1.106	
1.107		1.108	
1.109		1.110	

1.111		1.112	
1.113		1.114	
1.115		1.116	
1.117		1.118	
1.119		1.120	
1.121		1.122	
1.123		1.124	
1.125		1.126	
1.127		1.128	

1.129		1.130	
1.131		1.132	
1.133		1.134	
1.135		1.136	
1.137		1.138	
1.139		1.140	

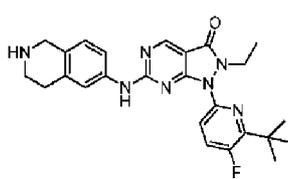
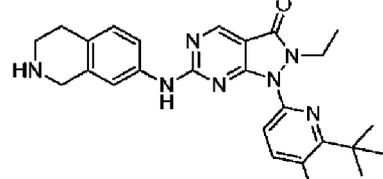
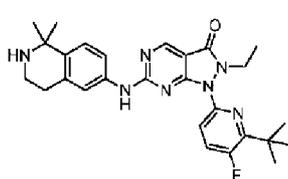
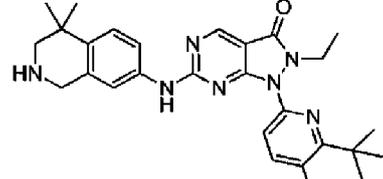
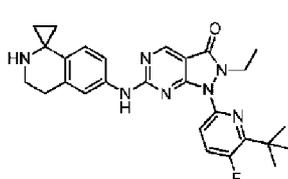
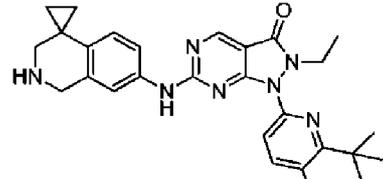
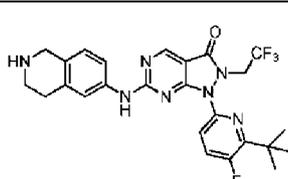
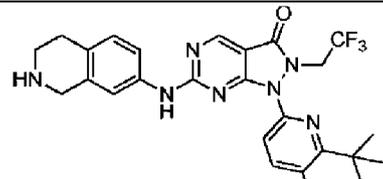
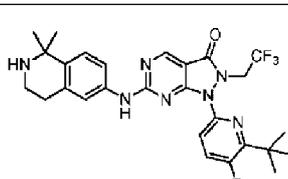
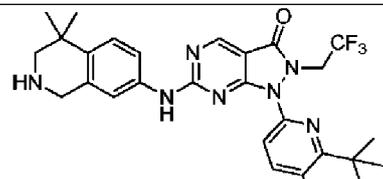
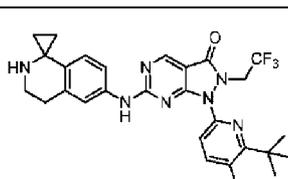
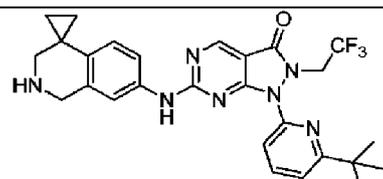
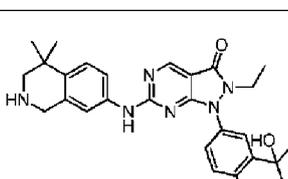
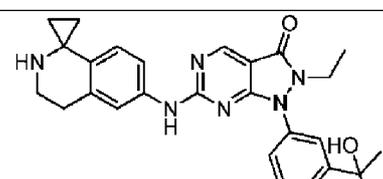
1.141		1.142	
1.143		1.144	
1.145		1.146	
1.147		1.148	
1.149		1.150	
1.151		1.152	

1.153		1.154	
1.155		1.156	
1.157		1.158	
1.159		1.160	
1.161		1.162	
1.163		1.164	
1.165		1.166	

1.167		1.168	
1.169		1.170	
1.171		1.172	
1.173		1.174	
1.175		1.176	
1.177		1.178	
1.179		1.180	

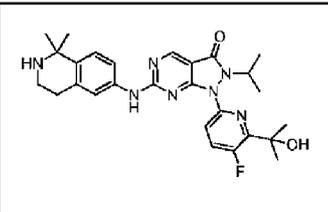
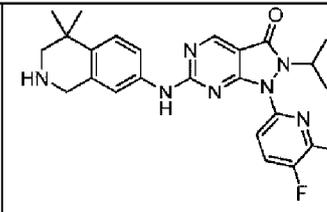
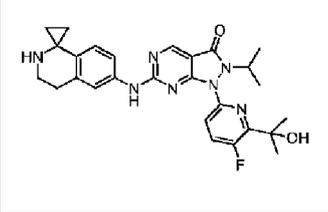
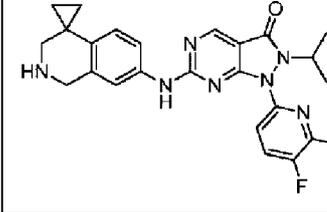
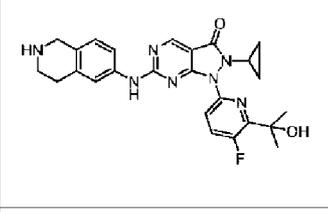
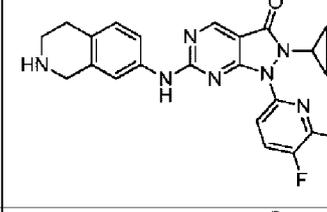
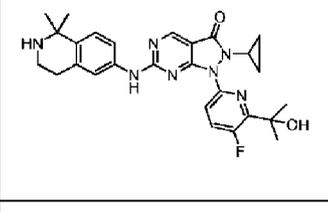
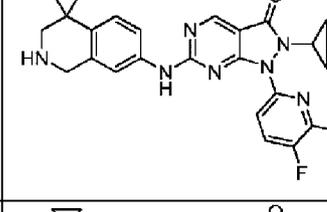
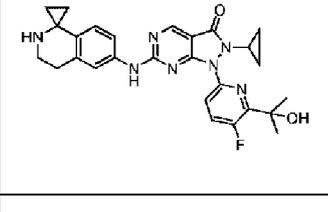
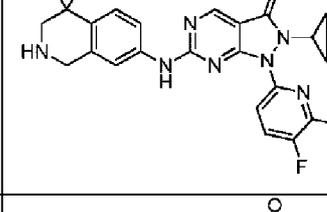
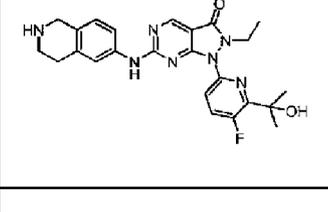
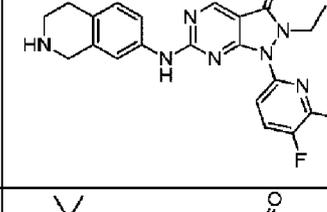
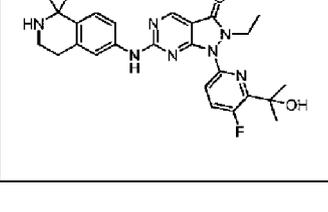
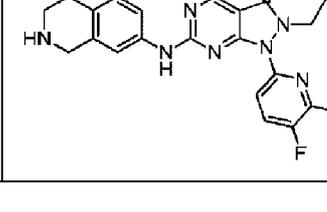
1.181		1.182	
1.183		1.184	
1.185		1.186	
1.187		1.188	
1.189		1.190	
1.191		1.192	
1.193		1.194	

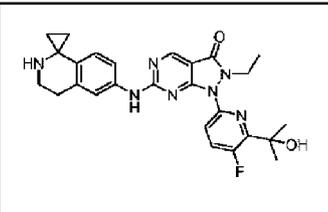
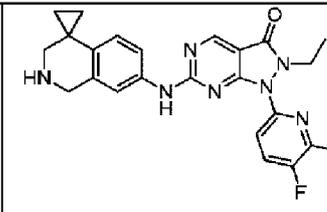
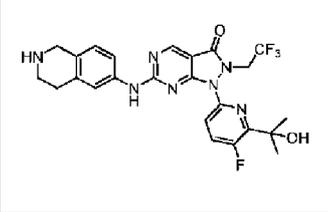
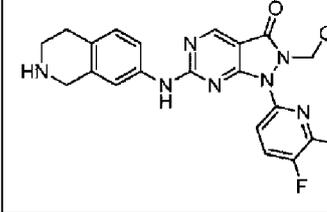
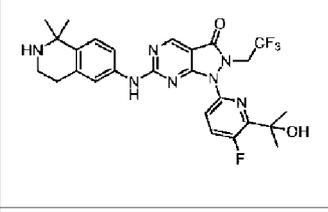
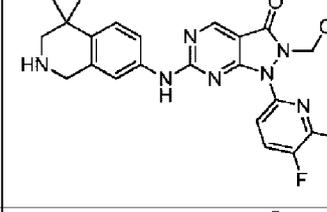
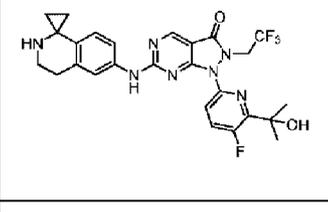
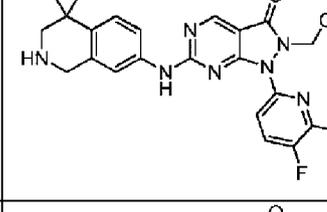
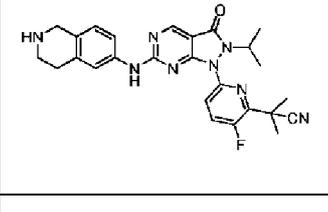
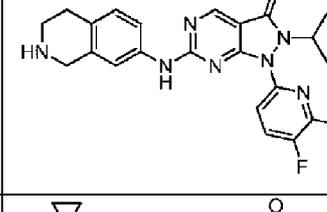
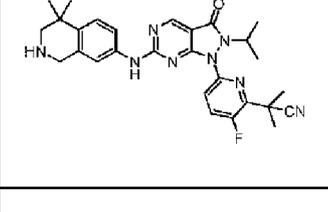
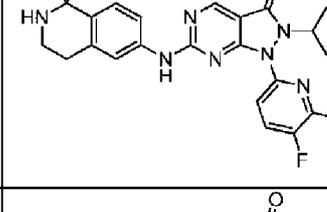
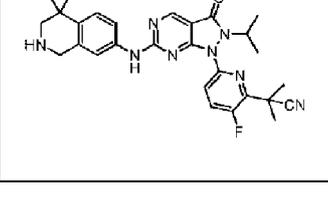
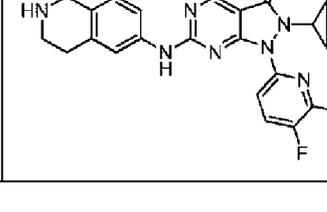
1.195		1.196	
1.197		1.198	
1.199		1.200	
1.201		1.202	
1.203		1.204	
1.205		1.206	
1.207		1.208	

1.209		1.210	
1.211		1.212	
1.213		1.214	
1.215		1.216	
1.217		1.218	
1.219		1.220	
1.221		1.222	

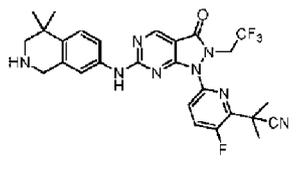
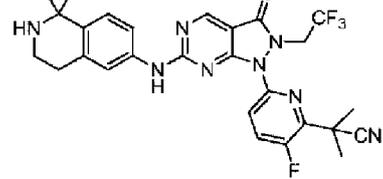
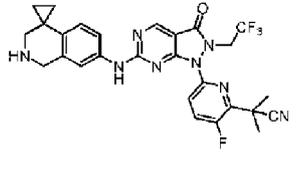
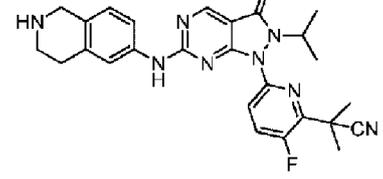
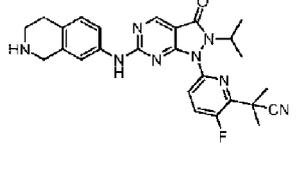
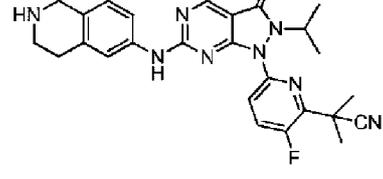
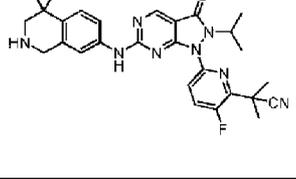
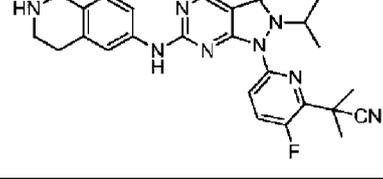
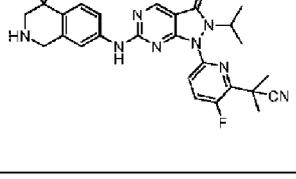
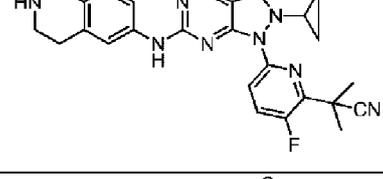
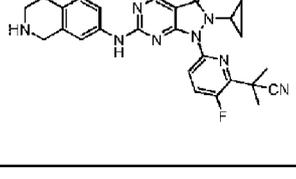
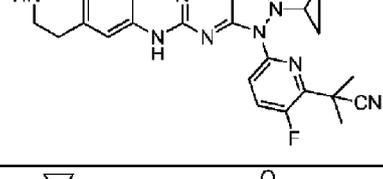
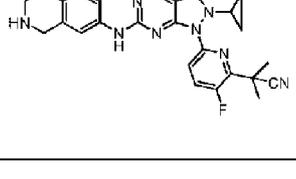
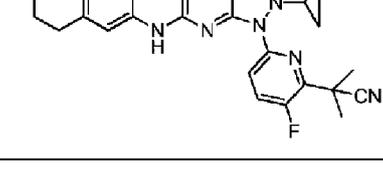
1.223		1.224	
1.225		1.226	
1.227		1.228	
1.229		1.230	
1.231		1.232	
1.233		1.234	
1.235		1.236	

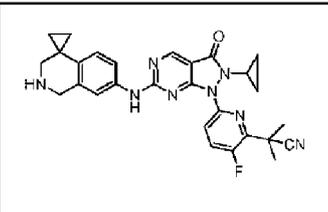
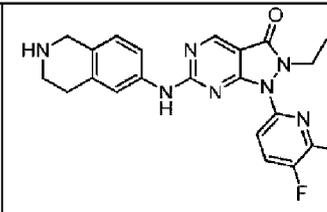
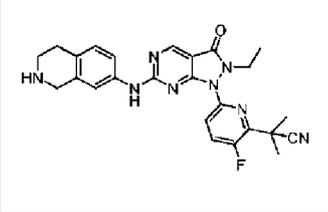
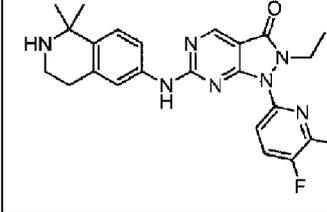
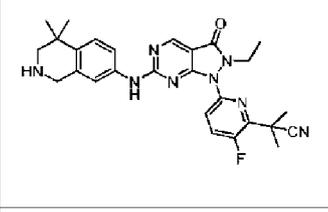
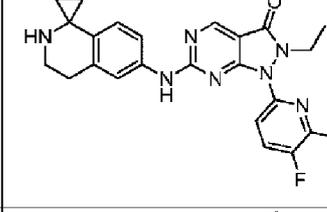
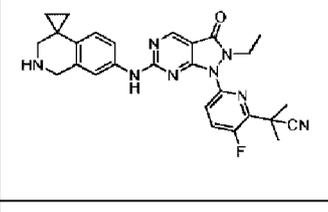
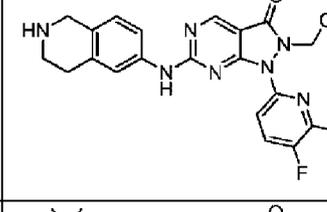
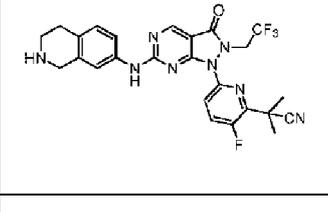
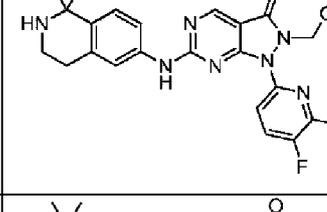
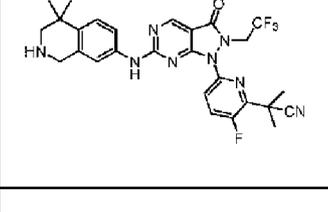
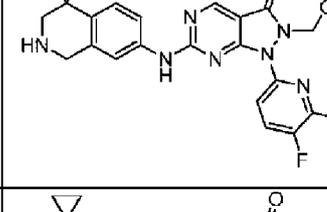
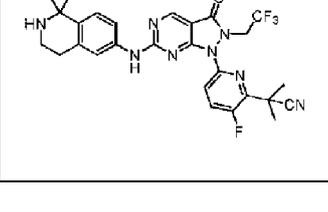
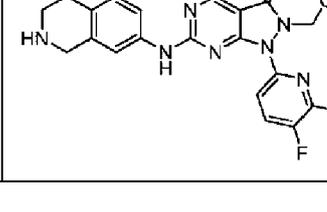
1.237		1.238	
1.239		1.240	
1.241		1.242	
1.243		1.244	
1.245		1.246	
1.247		1.248	
1.249		1.250	

1.251		1.252	
1.253		1.254	
1.255		1.256	
1.257		1.258	
1.259		1.260	
1.261		1.262	
1.263		1.264	

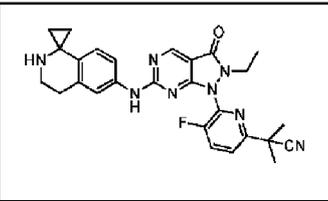
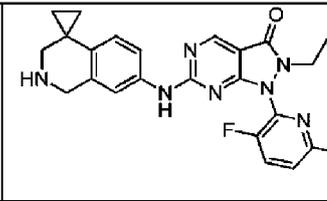
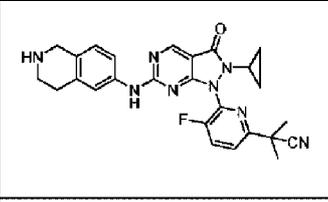
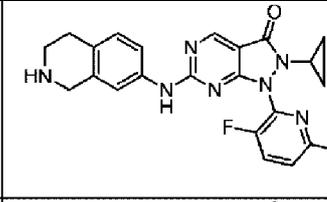
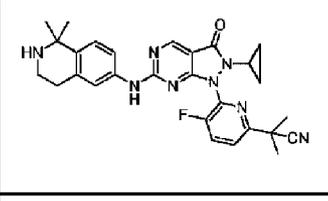
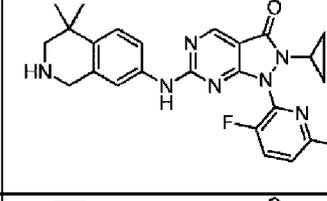
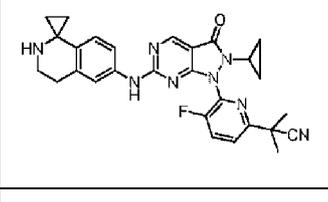
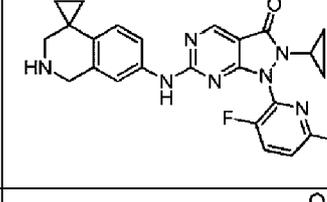
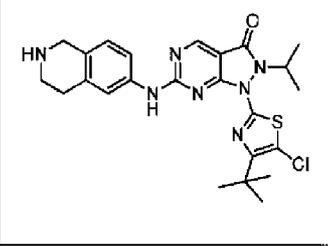
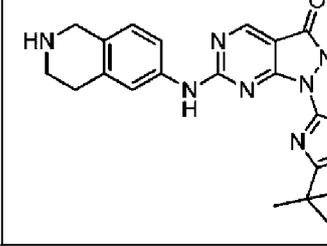
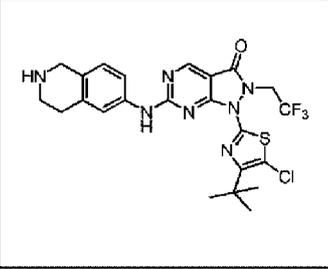
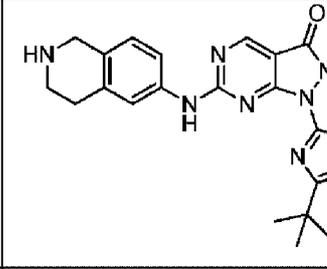
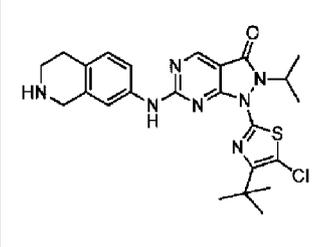
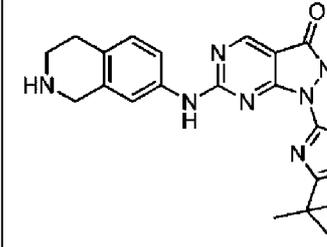
1.265		1.266	
1.267		1.268	
1.269		1.270	
1.271		1.272	
1.273		1.274	
1.275		1.276	
1.277		1.278	

1.279		1.280	
1.281		1.282	
1.283		1.284	
1.285		1.286	
1.287		1.288	
1.289		1.290	
1.291		1.292	

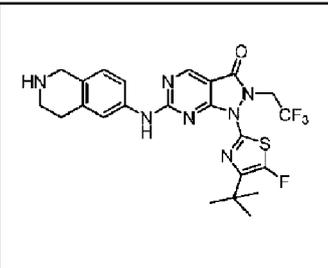
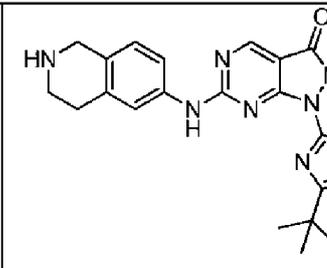
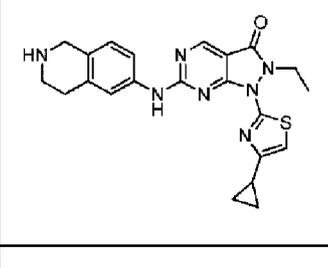
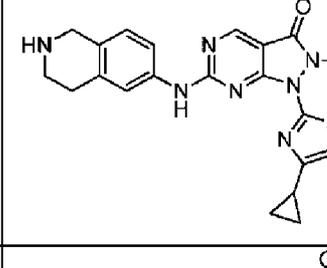
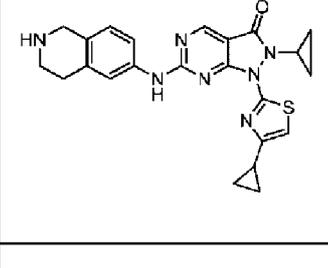
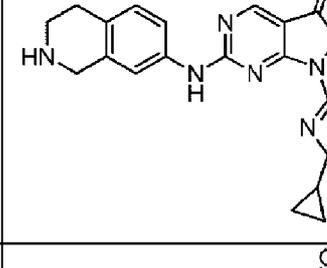
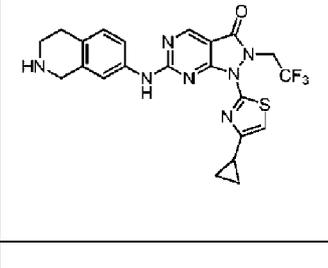
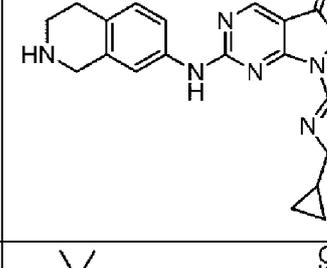
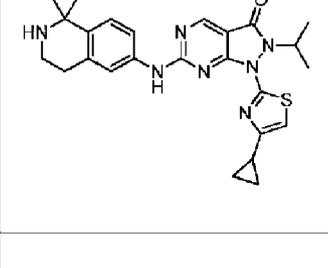
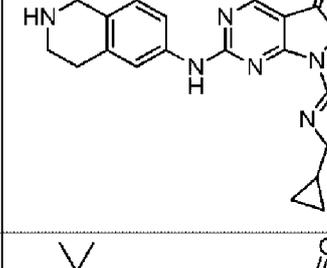
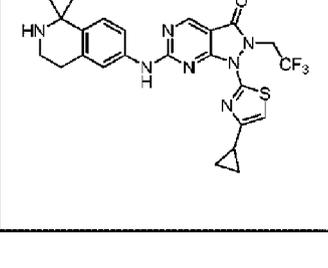
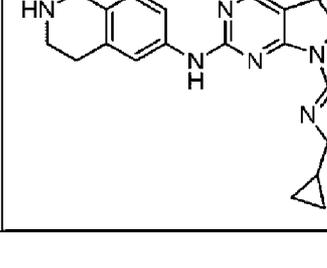
1.293		1.294	
1.295		1.296	
1.297		1.298	
1.299		1.300	
1.301		1.302	
1.303		1.304	
1.305		1.306	

1.307		1.308	
1.309		1.310	
1.311		1.312	
1.313		1.314	
1.315		1.316	
1.317		1.318	
1.319		1.320	

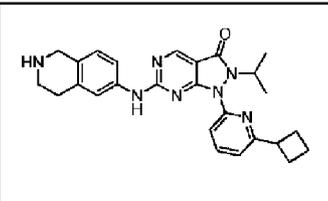
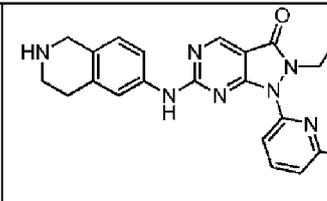
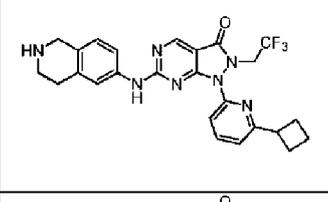
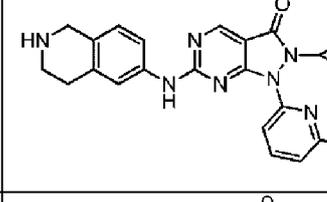
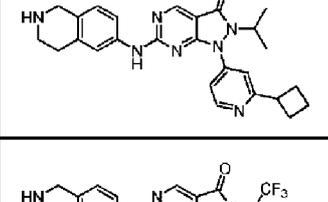
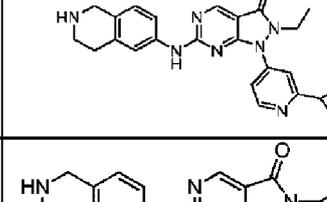
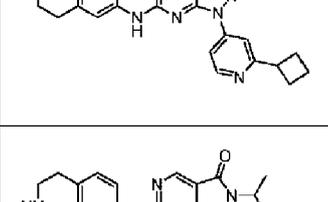
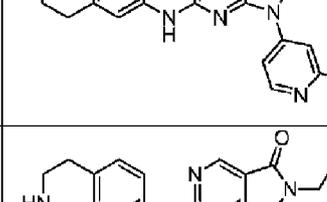
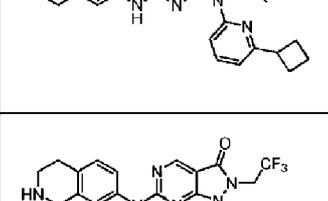
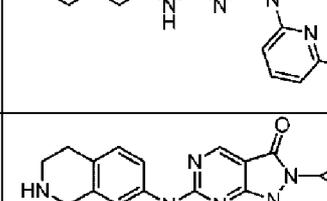
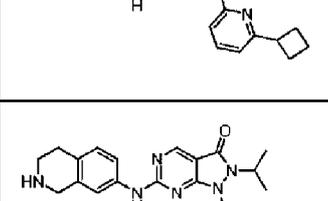
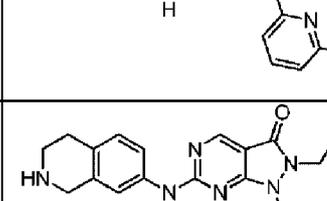
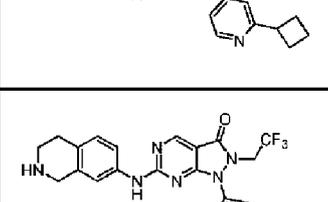
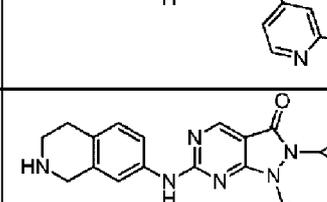
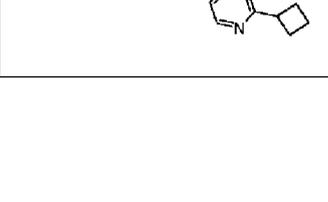
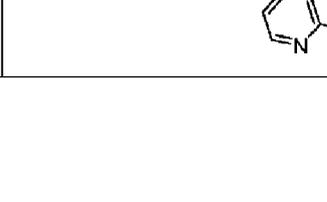
1.321		1.322	
1.323		1.324	
1.325		1.326	
1.327		1.328	
1.329		1.330	
1.331		1.332	
1.333		1.334	
1.335		1.336	

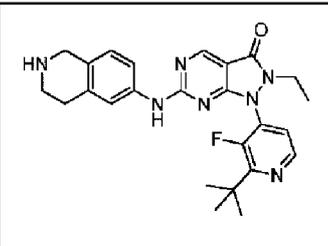
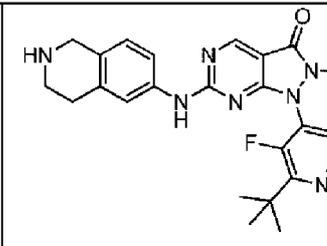
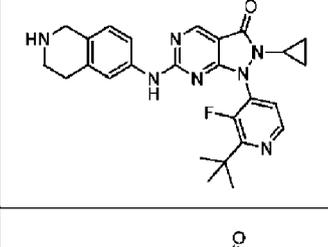
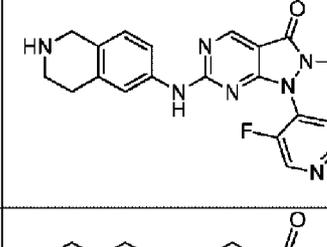
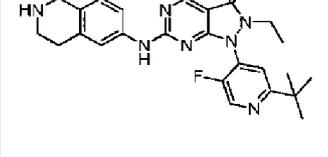
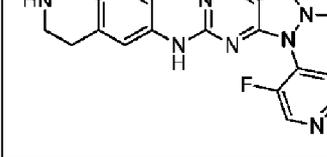
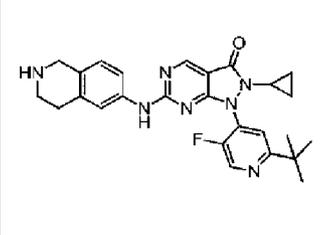
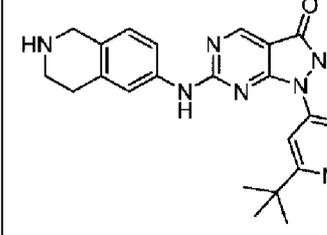
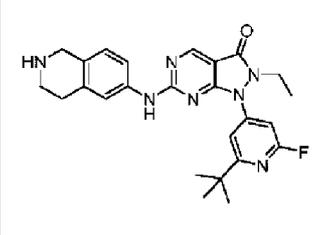
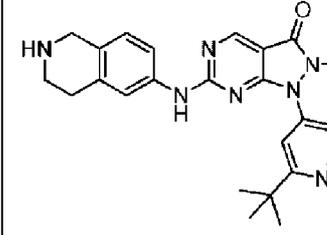
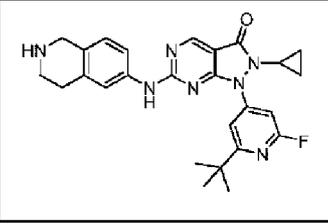
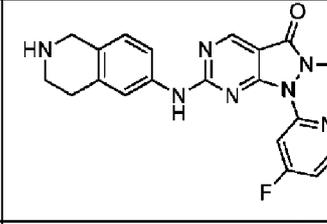
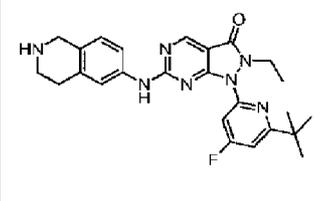
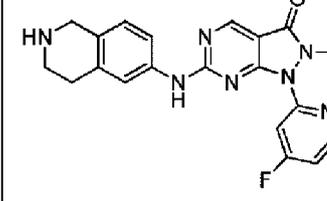
1.337		1.338	
1.339		1.340	
1.341		1.342	
1.343		1.344	
1.345		1.346	
1.347		1.348	
1.349		1.350	

1.351		1.352	
1.353		1.354	
1.355		1.356	
1.357		1.358	
1.359		1.360	
1.361		1.362	

1.363		1.364	
1.365		1.366	
1.367		1.368	
1.369		1.370	
1.371		1.372	
1.373		1.374	

1.375		1.376	
1.377		1.378	
1.379		1.380	
1.381		1.382	
1.383		1.384	
1.385		1.386	
1.387		1.388	

1.389		1.390	
1.391		1.392	
1.393		1.394	
1.395		1.396	
1.397		1.398	
1.399		1.400	
1.401		1.402	
1.403		1.404	

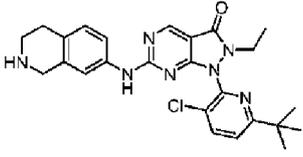
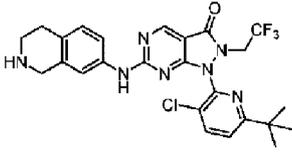
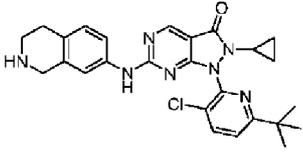
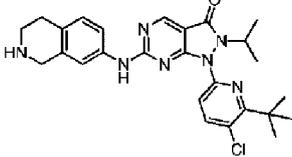
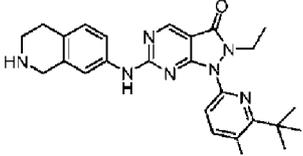
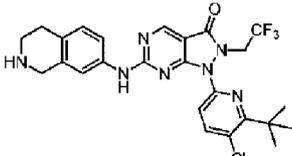
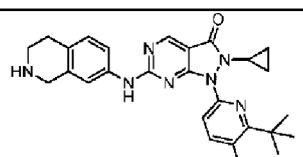
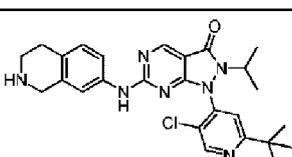
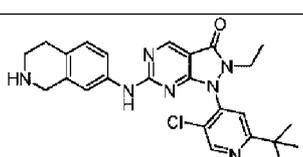
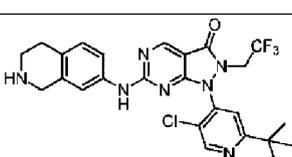
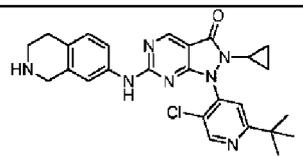
1.405		1.406	
1.407		1.408	
1.409		1.410	
1.411		1.412	
1.413		1.414	
1.415		1.416	
1.417		1.418	

1.419		1.420	
1.421		1.422	
1.423		1.424	
1.425		1.426	
1.427		1.428	
1.429		1.430	
1.431		1.432	

1.433		1.434	
1.435		1.436	
1.437		1.438	
1.439		1.440	
1.441		1.442	
1.443		1.444	
1.445		1.446	

1.447		1.448	
1.449		1.450	
1.451		1.452	
1.453		1.454	
1.455		1.456	
1.457		1.458	
1.459		1.460	

1.461		1.462	
1.463		1.464	
1.465		1.466	
1.467		1.468	
1.469		1.470	
1.471		1.472	
1.473		1.474	
1.475		1.476	
1.477		1.478	

1.479		1.480	
1.481		1.482	
1.483		1.484	
1.485		1.486	
1.487		1.488	
1.489			

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается соединение, описанное в Таблице 1, или его таутомер, или соль любого из вышеперечисленных, и их применение. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается соединение, описанное в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

Варианты осуществления и вариации, описанные в настоящем документе, подходят для соединений любых формул, подробно описанных в настоящем документе, где применимо.

В настоящем документе представлены репрезентативные примеры соединений, подробно описанных в настоящем документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения согласно настоящему раскрытию, описаны в настоящем документе. Следует понимать, что в одном аспекте любое из соединений может быть использовано в способах, подробно описанных в настоящем документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивиду.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут находиться в виде солей, даже если соли не представлены, и понятно, что настоящее описание охватывает

все соли и сольваты соединений, представленных в настоящем документе, а также несольевую и несольватную формы соединения, как хорошо понятно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления соли соединений, представленных в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Если в соединении присутствует одна или несколько групп третичного амина, также предусмотрены и описаны N-оксиды.

Когда таутомерные формы могут присутствовать для любого из соединений, описанных в настоящем документе, подразумевается каждая таутомерная форма, даже если явно может быть описана только одна или некоторые из таутомерных форм. Таутомерные формы, специально представленные, могут быть или не быть преобладающими формами в растворе или при использовании в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Настоящее раскрытие также включает любую или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы описанных соединений, такие как соединения Таблицы 1. Структура или название предназначены для охвата всех возможных стереоизомеров представленного соединения, и каждый уникальный стереоизомер имеет номер соединения с суффиксом "a", "b", и т.п. Также охватываются изобретением все формы соединений, такие как кристаллические или некристаллические формы соединений. Также подразумеваются композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, такие как композиция по существу чистого соединения, включая его конкретную стереохимическую форму, или композиция, содержащая смеси соединений по настоящему изобретению в любом соотношении, включая две или более стереохимические формы, например в рацемической или нерацемической смеси.

Изобретение также относится к изотопно-меченым и/или изотопно-обогащенным формам соединений, описанных в настоящем документе. Соединения в настоящем документе могут содержать неестественные соотношения атомных изотопов у одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопно-меченым, таким как изотопно-меченное соединение формулы (I) или его варианты, описанные в настоящем документе, где доля одного или более атомов заменена изотопом того же элемента. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Определенные меченые изотопами соединения (например, ^3H и ^{14}C) полезны в исследованиях распределения соединений или субстратов в тканях. Включение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный период полужизни *in vivo* или уменьшенная потребность в дозе, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях.

Изотопно-меченные соединения настоящего изобретения, как правило, могут быть получены стандартными способами и методами, известными специалистам в данной

области, или процедурами, аналогичными описанным в сопроводительных примерах, заменяя соответствующий немеченый реагент на подходящие изотопно-меченные реагенты.

Изобретение также включает любой или все метаболиты любого из описанных соединений. Метаболиты могут включать любые химические соединения, образующиеся в результате биотрансформации любого из описанных соединений, такие как промежуточные соединения и продукты метаболизма соединения, которые могут образовываться *in vivo* после введения человеку.

Предложены изделия, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его соль или сольват в подходящем контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно загруженный шприц, пакет для внутривенного введения и тому подобное.

Предпочтительно соединения, подробно описанные в настоящем документе, являются биодоступными при пероральном введении. Однако соединения также могут быть получены для парентерального (например, внутривенного) введения.

Одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, могут быть использованы в получении лекарственного средства путем объединения соединения или соединений в качестве активного ингредиента с фармакологически приемлемым носителем, которые известны в данной области. В зависимости от терапевтической формы лекарства носитель может быть в различных формах. В одном из вариантов получение лекарственного средства предназначено для использования в любом из способов, раскрытых в настоящем документе, например, для лечения рака.

Общие методы синтеза

Соединения изобретения можно получить рядом способов, как в общих чертах описано ниже и более конкретно в примерах, приведенных ниже (таких как схемы, представленные в примерах ниже). В нижеследующих описаниях процессов следует понимать, что символы, используемые в изображаемых формулах, представляют те группы, которые описаны выше в отношении формул в настоящем документе.

Если требуется получить отдельный энантиомер соединения, его можно выделить из соответствующей смеси энантиомеров с использованием любого подходящего обычного способа разделения или расщепления энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные можно получить реакцией смеси энантиомеров, например, рацемата, и соответствующего хирального соединения. Затем диастереомеры можно разделить любыми подходящими способами, например кристаллизацией, и выделить желаемый энантиомер. В другом способе разделения рацемат можно разделить с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно по желанию отдельный энантиомер можно получить, используя соответствующее хиральное промежуточное соединение в одном из описанных способов.

Хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные способы разделения также можно использовать с промежуточными соединениями или конечными продуктами,

когда желательно получить конкретный изомер соединения или же очистить продукт реакции.

Также рассматриваются сольваты и/или полиморфы соединения, представленного в настоящем документе, или его соли. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Полиморфы включают различные конфигурации кристаллических структур одной и той же элементарной композиции соединения. Полиморфы обычно имеют различные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и/или растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения, могут привести к преобладанию монокристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) синтезируют в соответствии со схемой 1-схемой 5.

Схема 1

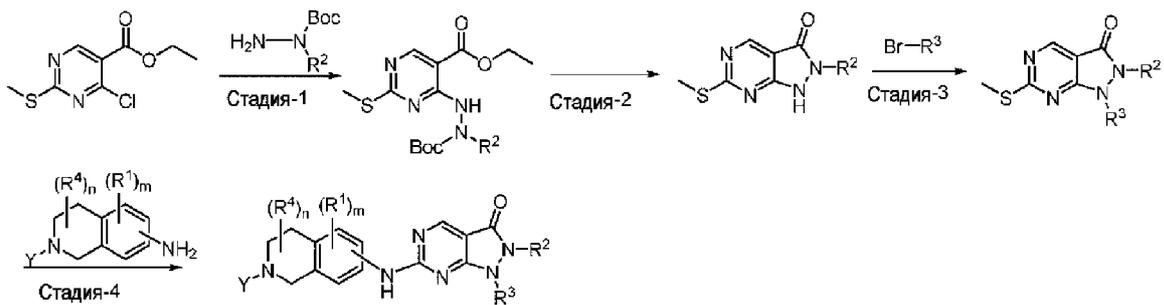


Схема 2

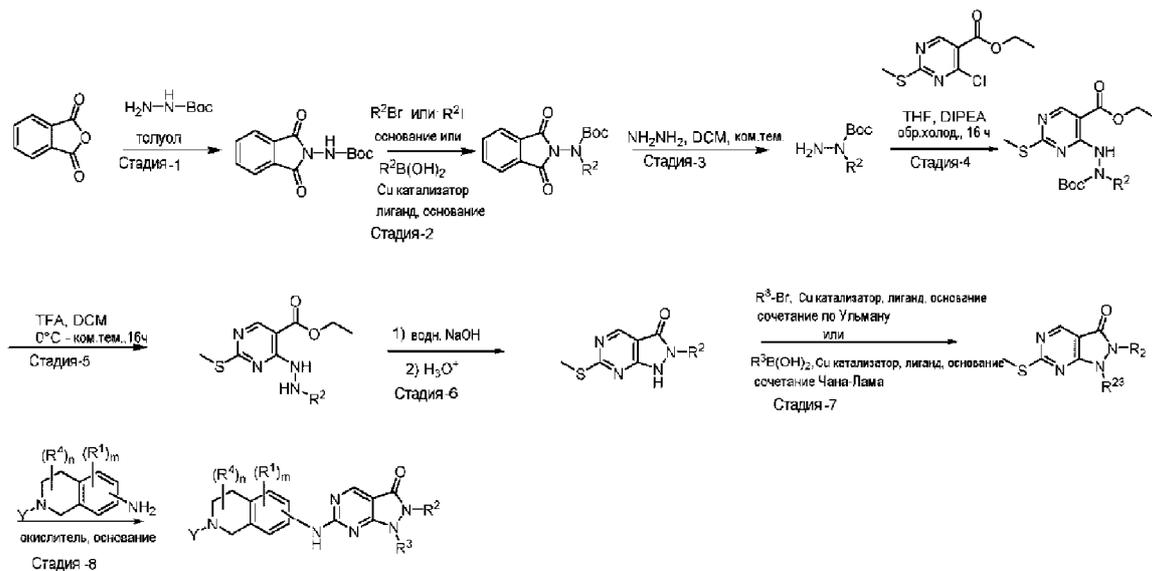


Схема 3

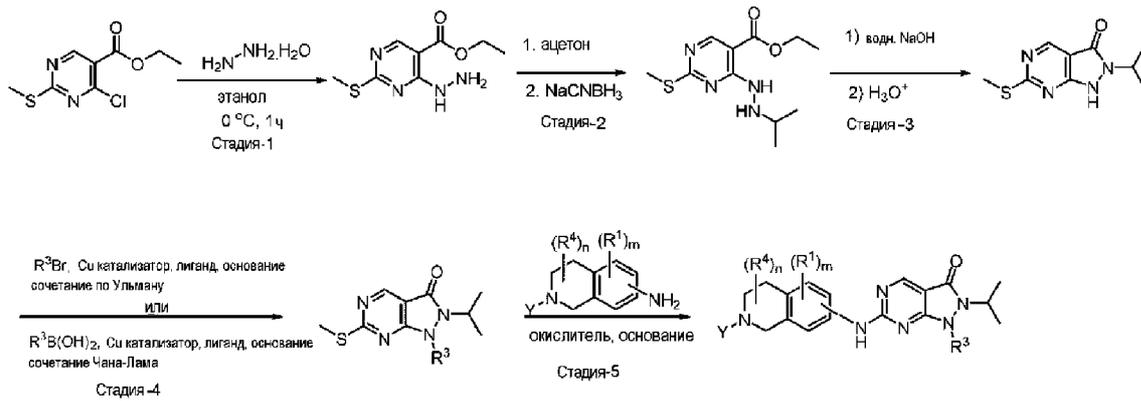


Схема 4

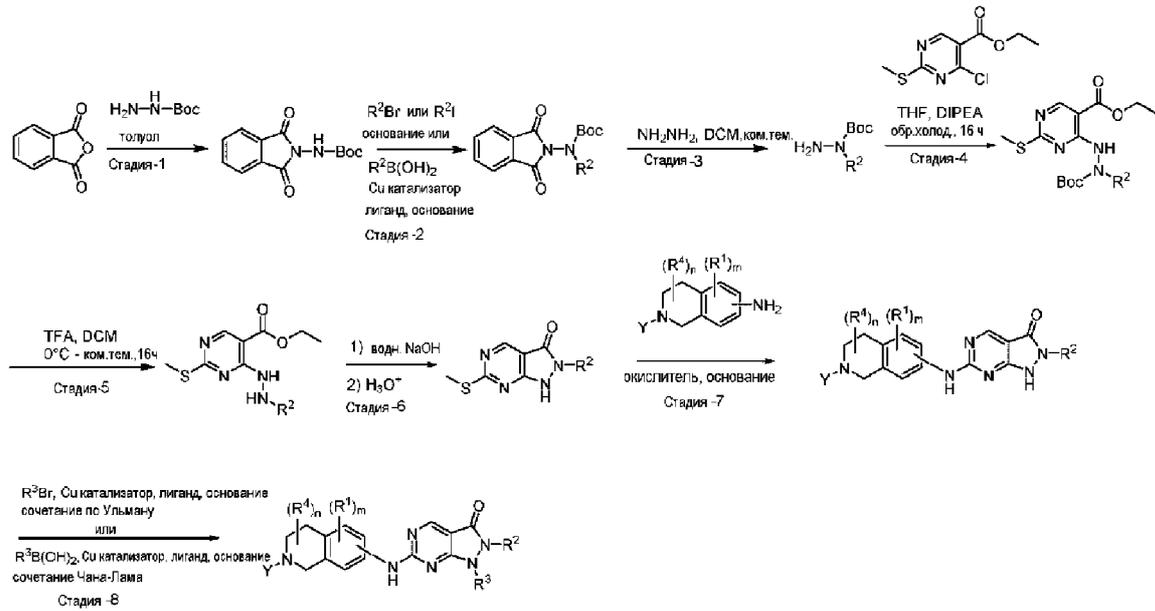
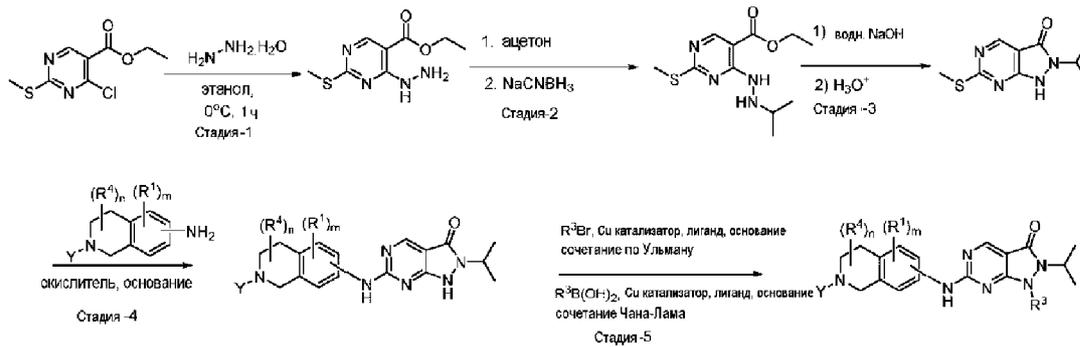


Схема 5



где m , n , Y , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, определенные в настоящем документе для формулы (I). Конкретные примеры представлены в разделе «Примеры» ниже.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Настоящее описание охватывает фармацевтические композиции любого из соединений, подробно описанных в настоящем документе. Таким образом, настоящее описание включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, как подробно описано в настоящем документе, или его соль и фармацевтически приемлемый

носитель или эксципиент. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой кислотно-аддитивную соль, такую как соль, образованную с неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции могут иметь форму, подходящую для перорального, буккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

Соединение, как подробно описано в настоящем документе, может в одном аспекте быть в очищенной форме, и композиции, содержащие соединение в очищенных формах, подробно описаны в настоящем документе. Предоставлены композиции, содержащие соединение, как подробно описано в настоящем документе, или его соль, такие как композиции практически чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, находится по существу в чистой форме.

В одном из вариантов соединения в настоящем документе представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму. В другом варианте представлены композиции, содержащие соединение по существу в чистой форме. В другом варианте настоящее раскрытие охватывает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте представлены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, подробно описанной в настоящем документе.

Соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль можно быть сформулировано для любого доступного пути доставки, включая пероральную, через слизистую (например, назальную, сублингвальную, вагинальную, буккальную или ректальную), парентеральную (например, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение или его соль могут быть сформулированы с подходящими носителями для обеспечения форм доставки, которые включают, но не ограничиваются ими, таблетки, каплеты, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), облатки, троше, пастилки, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, назальный спрей или ингаляторы), гели, суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии масло-в-воде или жидкие эмульсии вода-в-масле), растворы и эликсиры.

Одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их соль могут быть использованы в получении композиции, такой как лекарственная форма, путем объединения соединения или соединений или их соли в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемым носителем, таким как упомянутые выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, трансдермальный пластырь

или пероральная таблетка) носитель может быть в различных формах. Кроме того, фармацевтические композиции могут включать консерванты, солубилизаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты. Композиции, содержащие соединение, могут также содержать другие вещества, которые обладают полезными терапевтическими свойствами. Фармацевтические композиции могут быть получены известными фармацевтическими способами. Подходящие композиции можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000), который включен в настоящий документ в качестве ссылки.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить людям в форме общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки с покрытием и желатиновые капсулы в твердой или мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые можно использовать для получения таких композиций, являются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и тому подобное. Подходящими носителями для желатиновых капсул с мягкой оболочкой являются, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и так далее. Кроме того, фармацевтические композиции могут включать консерванты, солубилизаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты.

Любое из соединений, описанных в настоящем документе, может быть сформулировано в виде таблетки в любой описанной лекарственной форме, например, соединение, как описано в настоящем документе, или его соль могут быть сформулированы в виде таблетки 10 мг.

Также описаны композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе. В одном из вариантов композиция включает соединение или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения.

Способы применения

Соединения и композиции, подробно описанные в настоящем документе, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы, представленной в настоящем документе, или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, могут использоваться в способах введения и лечения, как предусмотрено в настоящем документе. Соединения и композиции также могут использоваться в способах *in vitro*, таких как способы *in vitro* введения соединения или композиции в клетки для целей скрининга и/или для проведения анализов контроля качества.

В настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном

значении, соединения формулы (I), (II) или (III) или представленные соединения или соединения, конкретные или описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли, индивиду. Кроме того, в настоящем документе представлен способ лечения пролиферативного заболевания у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также представлен способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят индивиду в соответствии с дозировкой и/или способом введения, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления рак у индивидуума имеет одну или несколько мутаций гена TP53 или экспрессирует мутантный p53. В некоторых вариантах осуществления рак у индивидуума, которое имеет одну или несколько мутаций гена TP53 или экспрессирует мутантный p53, представляет собой глиобластому. TP53 представляет собой ген человека, кодирующий p53. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака у индивидуума, включающий (a) выбор индивидуума для лечения на основании (i) наличия одной или нескольких мутаций гена TP53 в злокачественном новообразовании или (ii) экспрессии мутантного p53 при злокачественном новообразовании и введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли индивиду. В некоторых вариантах осуществления рак исследуют на экспрессию мутантного p53. В некоторых вариантах осуществления ген TP53 рака секвенирован для обнаружения одной или нескольких мутаций. В некоторых вариантах осуществления ген TP53 секвенирован путем биопсии рака и секвенирования гена TP53 из взятого при биопсии образца рака. В некоторых вариантах осуществления ген TP53 секвенирован путем секвенирования циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ применения соединения формулы (I), (II) или (III) или любого варианта осуществления в получении лекарственного средства для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ применения соединения формулы (I), (II) или (III) или любого варианта осуществления в получении лекарственного средства для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) или его соль используют для лечения индивидуума, страдающего пролиферативным заболеванием, таким как рак, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления индивидуум подвержен риску развития пролиферативного заболевания, такого как рак. В некоторых из этих вариантов осуществления индивидуум определен как подверженный риску развития рака на основании одного или нескольких факторов риска. В некоторых из этих вариантов осуществления фактор риска представляет собой семейный анамнез и/или ген, связанный с раком.

Считают, что предлагаемые соединения или их соли эффективны для лечения различных заболеваний и расстройств. Например, в некоторых вариантах осуществления предлагаемые соединения можно использовать для лечения пролиферативного заболевания, такого как рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой любую из онкологии у взрослых и детской онкологии, миксоидную и круглоклеточную карциному, местно-распространенные опухоли, метастатический рак, саркомы мягких тканей человека, включая саркому Юинга, метастазы рака, включая метастазы в лимфатические узлы, плоскоклеточный рак, особенно головы и шеи, плоскоклеточный рак пищевода, рак полости рта, злокачественные новообразования клеток крови, включая множественную миелому, лейкозы, включая острый лимфоцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз, выпотные лимфомы (лимфомы на основе полостей тела), лимфому тимуса, Т-клеточную лимфому кожи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак коры надпочечников, опухоли, продуцирующие АКТГ, рак легкого, включая мелкоклеточный рак и немелкоклеточный рак, рак молочной железы, включая мелкоклеточный рак и дуктальный рак, рак желудочно-кишечного тракта, включая рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, полипы, связанные с колоректальной неоплазией, рак поджелудочной железы, рак печени, рак мочеполовой системы, включая рак мочевого пузыря, включая первичные поверхностные опухоли мочевого пузыря, инвазивный переходо-клеточный рак мочевого пузыря и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, рак простаты, злокачественные новообразования женских половых путей, включая рак яичников, первичные перитонеальные эпителиальные новообразования, рак шейки матки, рак эндометрия матки, рак влагалища, рак вульвы, рак матки и солидные опухоли в фолликуле яичника, злокачественные новообразования мужских половых путей, включая рак яичек и рак полового члена, рак почки, включая почечно-клеточный рак, рак головного мозга, включая внутренние опухоли головного мозга, нейробластому, астроцитарные опухоли головного мозга, глиомы, глиобластому, инвазию метастатических опухолевых клеток в центральную нервную систему, рак костей, включая остеомы и остеосаркомы, рак кожи, включая меланому, опухолевое прогрессирование кератиноцитов кожи человека, плоскоклеточный рак, рак щитовидной железы, ретинобластому, нейробластома, перитонеальный выпот, злокачественный плевральный выпот, мезотелиому, опухоли Вильмса, рак желчного пузыря, трофобластные новообразования, гемангиоперицитому и саркому Капоши.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, подавляют контрольную точку G₂-M в клетке (такой как раковая клетка). В некоторых вариантах осуществления раковая клетка является раковой клеткой любого из типов рака, описанных в настоящем документе. Супрессия контрольной точки повреждения ДНК G₂-M приводит к преждевременному митозу клетки и, как следствие, к апоптозу. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен

способ супрессии контрольной точки повреждения ДНК G₂-M в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления контрольная точка повреждения ДНК G₂-M супрессируется в примерно 40% или более, примерно 50% или более, примерно 60% или более, примерно 70% или более, примерно 80% или более, примерно 85% или более, примерно 90% или более, примерно 95% или более, примерно 96% или более, примерно 97% или более, примерно 98% или более, или примерно 99% или более клеток в популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления контрольная точка повреждения ДНК G₂-M супрессируется в до примерно 99%, до примерно 98%, до примерно 97%, до примерно 96%, до примерно 95%, до примерно 90%, до примерно 85%, или до примерно 80% клеток в популяции клеток.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ индукции преждевременного митоза в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления преждевременный митоз индуцируется в примерно 40% или более, примерно 50% или более, примерно 60% или более, примерно 70% или более, примерно 80% или более, примерно 85% или более, примерно 90% или более, примерно 95% или более, примерно 96% или более, примерно 97% или более, примерно 98% или более, или примерно 99% или более клеток в популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления преждевременный митоз индуцируется в до примерно 99%, до примерно 98%, до примерно 97%, до примерно 96%, до примерно 95%, до примерно 90%, до примерно 85% или до примерно 80% клеток в популяции клеток.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ индукции апоптоза в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления апоптоз индуцируется в примерно 40% или более, примерно 50% или более, примерно 60% или более, примерно 70% или более, примерно 80% или более, примерно 85% или более, примерно 90% или более, примерно 95% или более, примерно 96% или более, примерно 97% или более, примерно 98% или более, или примерно 99% или более клеток в популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления апоптоз индуцируется в до примерно 99%, до примерно 98%, до примерно 97%, до примерно 96%, до примерно 95%, до примерно 90%, до примерно 85%, или до примерно 80% клеток в популяции клеток.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования Wee1 в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления Wee1 ингибируется примерно на 10% или более, примерно на 20% или более, примерно на 30% или более, примерно на 40% или более, примерно на 50% или более, примерно на 60% или более, примерно на 70% или более,

примерно на 75% или более, примерно на 80% или более, примерно на 90% или более, примерно на 95% или более, примерно на 96% или более, примерно на 97% или более, примерно на 98% или более, или примерно на 99% или более. В некоторых вариантах осуществления Wee1 ингибируется примерно до 99%, примерно до 98%, примерно до 97%, примерно до 96%, примерно до 95%, примерно до 90%, примерно до 85%, примерно до 80%, примерно до 70%, или примерно до 60%. В некоторых вариантах осуществления активность Wee1 измеряют в соответствии с анализом киназы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования Wee1, включающий приведение в контакт Wee1 с эффективным количеством соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль связывается с Wee1 с IC_{50} менее 1 мкМ, менее 900 нМ, менее 800 нМ, менее 700 нМ, менее 600 нМ, менее 500 нМ, менее 400 нМ, менее 300 нМ, менее 200 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, менее 1 нМ или менее 0,5 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль связывается с Wee1 с IC_{50} между 0,1 нМ и 1 нМ, между 1 нМ и 5 нМ, между 5 нМ и 10 нМ, между 10 нМ и 50 нМ, между 50 нМ и 100 нМ, между 100 нМ и 200 нМ, между 200 нМ и 300 нМ, между 300 нМ и 400 нМ, между 400 нМ и 500 нМ, между 500 нМ и 600 нМ, между 600 нМ и 700 нМ, между 700 нМ и 800 нМ, между 800 нМ и 900 нМ, или между 900 нМ и 1 мкМ. В некоторых вариантах осуществления IC_{50} измеряют в соответствии с анализом киназы. В некоторых вариантах осуществления IC_{50} измеряют в соответствии с анализом клеточной цитотоксичности.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования пролиферации клетки, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль эффективно ингибирует пролиферацию клетки с IC_{50} менее 5 мкМ, менее 2 мкМ, менее 1 мкМ, менее 900 нМ, менее 800 нМ, менее 700 нМ, менее 600 нМ, менее 500 нМ, менее 400 нМ, менее 300 нМ, менее 200 нМ, менее 100 нМ или менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль эффективно ингибирует пролиферацию клетки с IC_{50} между 10 нМ и 20 нМ, между 20 нМ и 50 нМ, между 50 нМ и 100 нМ, между 100 нМ и 500 нМ, между 500 нМ и 1 мкМ, между 1 мкМ и 2 мкМ, или между 2 мкМ и 5 мкМ. В некоторых вариантах осуществления IC_{50} измеряют в соответствии с анализом клеточной цитотоксичности.

Комбинированная терапия

Как представлено в настоящем документе, раскрытые в настоящем документе соединения или их соль могут активировать иммунную систему, например, путем индукции апоптоза или супрессии митоза раковых клеток. Соответственно, раскрытые соединения или их соль могут использоваться в комбинации с другими противораковыми

средствами для усиления иммунотерапии опухоли. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, соединение формулы (I), (II) или (III), или представленные соединения или соединения, конкретные или описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, и дополнительного терапевтического средства индивидууму. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание, такое как рак.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство для иммунотерапии рака. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство нацелено на белок контрольной точки (например, ингибитор иммунных контрольных точек). В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство эффективно для стимуляции, усиления или улучшения иммунного ответа против опухоли. В некоторых вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ДНК-алкилирующее средство, химиотерапевтическое средство на основе платины, ингибитор киназы или ингибитор пути репарации повреждений ДНК (DDR). В некоторых вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ДНК-алкилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство на основе платины. В некоторых вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор пути репарации повреждений ДНК (DDR).

В другом аспекте в настоящем документе предложена комбинированная терапия для лечения заболевания, такого как рак. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, соединение формулы (I), (II) или (III), или представленные соединения или соединения, конкретные или описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с лучевой терапией.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации

или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества дополнительного химиотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор киназы или средство, которое ингибирует один или несколько путей репарации повреждений ДНК (DDR). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым дополнительным химиотерапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после дополнительного химиотерапевтического средства.

Примеры химиотерапевтических средств, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью, включают средства, нацеленные на ДНК, ДНК-алкилирующее средство (такое как циклофосфамид, мехлорэтамин, хлорамбуцил, мелфалан, дакарбазин, темозоломид или нитрозомочевины), ингибитор топоизомеразы (такой как ингибитор топоизомеразы I (например, иринотекан или топотекан) или ингибитор топоизомеразы II (например, этопозид или тенипозид)), антрациклин (такой как даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон или валрубицин), ингибитор гистондеацетилазы (такого как вориностат или ромидеписин), ингибитор бромодомена, другие эпигенетические ингибиторы, таксан (такой как паклитаксел или доцетаксел), ингибитор киназы (такой как бортезомиб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, вемурафениб или висмодегиб), антиангиогенный ингибитор, аналог нуклеотида или аналог-предшественник (такой как азациитидин, азатиоприн, капецитабин, цитарабин, доксифлуридин, 5-фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевина, меркаптопурин, метотрексат или тиогуанин), или химиотерапевтическое средство на основе платины (такое как цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин), пеметрексед или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (a) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора киназы (такого как бортезомиб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, вемурафениб или висмодегиб). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором киназы. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после

ингибитора киназы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества средства, повреждающего ДНК. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым средством, повреждающим ДНК. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после средства, повреждающего ДНК.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ДНК-алкилирующего средства (такого как циклофосамид, мехлорэтамин, хлорамбуцил, мелфалан, дакарбазин, темозоломид или нитрозомочевины). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ДНК-алкилирующим средством. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ДНК-алкилирующего средства.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора топоизомеразы (такого как ингибитор топоизомеразы I (например, иринотекан или топотекан) или ингибитор топоизомеразы II (например, этопозид или тенипозид)). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после

ингибитора топоизомеразы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества антрацилина (такого как даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон или валрубицин). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым антрациклином. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после антрацилина.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора гистондеацетилазы (такого как вориностат или ромидеписин). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором гистондеацетилазы. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ингибитора гистондеацетилазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества таксана (такого как паклитаксел или доцетаксел). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым таксаном. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после таксана.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ

лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества аналога нуклеотида или аналога-предшественника (такого как азациитидин, азатиоприн, капецитабин, цитарабин, доксифлуридин, 5-фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевина, меркаптопурин, метотрексат или тиогуанин). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым аналогом нуклеотида или аналогом-предшественником. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после аналога нуклеотида или аналога-предшественника.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества химиотерапевтического средства на основе платины (такого как цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым химиотерапевтическим средством на основе платины. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после химиотерапевтического средства на основе платины.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества пеметрекседа. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым пеметрекседом. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после пеметрекседа.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (а) введение эффективного количества

соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора пути DDR. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором пути DDR. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ингибитора пути DDR. Примеры ингибиторов пути DDR включают ингибиторы поли(АДФ-рибозы)полимеразы (PARP) (такие как олапариб, рукапариб, нирапариб или талазопариб), ингибиторы мутантного при атаксии-телангиэктазии (АТМ) белка, ингибиторы атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственного белка, ингибиторы киназы 1 (Chk1) контрольной точки или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (a) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора PARP (например, олапариб, рукапариб, нирапариб или талазопариб). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором PARP. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ингибитора PARP.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (a) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора белка АТМ. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором белка АТМ. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ингибитора белка АТМ.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (a) введение эффективного количества

соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора белка ATR. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором белка ATR. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ингибитора белка ATR.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания у индивидуума, включающий (a) введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его любого варианта осуществления, вариации или аспекта (в собирательном значении, формула (I), (II) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) введение эффективного количества ингибитора Chk1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят до, после или одновременно с совместно вводимым ингибитором Chk1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль вводят за/через 1 или более часов (например, 2 или более часов, 4 или более часов, 8 или более часов, 12 или более часов, 24 или более часов или 48 или более часов) до или после ингибитора Chk1.

В другом аспекте в настоящем документе предложена комбинированная терапия, в которой соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят совместно (которые могут вводиться отдельно или одновременно) с одним или несколькими дополнительными средствами, которые эффективны в стимулировании иммунных ответов, чтобы тем самым дополнительно усилить, стимулировать или регулировать иммунные ответы у субъекта. Например, предложен способ стимуляции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли и одного или нескольких иммуностимулирующих антител, таких как анти-PD-1-антитело, анти-PD-L1-антитело и/или анти-CTLA-4-антитело, так что у субъекта стимулируется иммунный ответ, например, для ингибирования роста опухоли. В одном варианте осуществления субъекту вводят соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль и анти-PD-1-антитело. В другом варианте осуществления субъекту вводят соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль и анти-PD-L1-антитело. В еще одном варианте осуществления субъекту вводят соединение формулы (I) или его соль и анти-CTLA-4-антитело. В другом варианте осуществления иммуностимулирующее антитело (например, анти-PD-1-, анти-PD-L1- и/или анти-CTLA-4-антитело) представляет собой человеческое антитело. Альтернативно иммуностимулирующее антитело может быть, например, химерным или гуманизированным антителом (например, полученным из

мышинного анти-PD-1-, анти-PD-L1- и/или анти-CTLA-4-антитела).

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие предоставляет способ лечения пролиферативного заболевания (например, рака), включающий введение соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли и анти-PD-1-антитела субъекту. В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят в субтерапевтической дозе, анти-PD-1-антитело вводят в субтерапевтической дозе, или оба вводят в субтерапевтической дозе. В другом варианте осуществления настоящее раскрытие предоставляет способ изменения нежелательного явления, связанного с лечением гиперпролиферативного заболевания иммуностимулирующим средством, включающий введение соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли и субтерапевтической дозы анти-PD-1-антитела субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой моноклональное антитело последовательности человека.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способ лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака), включающий введение субъекту соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли и анти-PD-L1-антитела. В дополнительных вариантах осуществления, соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят в субтерапевтической дозе, анти-PD-L1-антитело вводят в субтерапевтической дозе, или оба вводят в субтерапевтической дозе. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способ изменения нежелательного явления, связанного с лечением гиперпролиферативного заболевания иммуностимулирующим средством, включающий введение соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли и субтерапевтической дозы анти-PD-L1-антитела субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой моноклональное антитело последовательности человека.

В некоторых вариантах осуществления комбинацию терапевтических средств, рассмотренных в настоящем документе, можно вводить одновременно в виде единой композиции в фармацевтически приемлемом носителе или одновременно в виде отдельных композиций, каждая из которых находится в фармацевтически приемлемом носителе. В другом варианте осуществления комбинацию терапевтических средств можно вводить последовательно. Например, анти-CTLA-4-антитело и соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль можно вводить последовательно, например, анти-CTLA-4-антитело вводят первым и соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят вторым, или соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят первым и анти-CTLA-4-антитело вводят вторым. Дополнительно или альтернативно, анти-PD-1-антитело и соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль можно вводить последовательно, например, анти-PD-1-антитело вводят первым и соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят вторым, или соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят

первым и анти-PD-1-антитело вводят вторым. Дополнительно или альтернативно, анти-PD-L1-антитело и соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль можно вводить последовательно, например, анти-PD-L1-антитело вводят первым и соединение формулы (I), (II) или (III), или его соль вводят вторым, или соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят первым и анти-PD-L1-антитело вводят вторым.

Кроме того, если более одной дозы комбинированной терапии вводят последовательно, порядок последовательного введения может быть изменен или сохранен в том же порядке в каждый момент времени введения, последовательные введения могут быть объединены с одновременным введением или любой их комбинацией.

Необязательно, комбинация соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли может быть дополнительно объединена с иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и углеводные молекулы), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины.

Соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль также можно дополнительно комбинировать со стандартными методами лечения рака. Например, соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль можно эффективно комбинировать с режимами химиотерапевтического лечения. В этих случаях возможно уменьшить дозу другого химиотерапевтического средства, вводимого с комбинацией настоящего раскрытия (Mokyr et al. (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Другие комбинированные методы лечения с использованием соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли включают облучение, хирургическое вмешательство или гормональную депривацию. Ингибиторы ангиогенеза также можно комбинировать с соединением формулы (I), (II) или (III) или его солью. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут быть источником опухолевого антигена, подаваемого в пути презентации антигена хозяина. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут быть источником опухолевого антигена, подаваемого в пути презентации антигена хозяина.

В другом примере соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль можно использовать в сочетании с противоопухолевыми антителами. В качестве примера и не желая быть связанными теорией, лечение противораковыми антителами или противораковыми антителами, конъюгированными с токсином, может привести к гибели раковых клеток (например, опухолевых клеток), что может усилить иммунный ответ, опосредованный CTLA-4, PD-1, PD-L1 или соединением формулы (I), (II) или (III) или его соль. В примерном варианте осуществления лечение гиперпролиферативного заболевания (например, раковой опухоли) может включать противораковое антитело в комбинации с соединением формулы (I), (II) или (III) или его солью и анти-CTLA-4 и/или анти-PD-1 и/или анти-PD-L1 антителами, одновременно или последовательно, или любая их комбинация, которые могут усиливать противоопухолевые иммунные ответы хозяина. Другие антитела, которые можно использовать для активации иммунного ответа хозяина,

можно дополнительно использовать в комбинации с соединением формулы (I), (II) или (III) или его солью.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль можно комбинировать с терапией анти-CD73, таким как анти-CD73-антитело.

В еще дополнительных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (II) или (III) или его соль вводят в комбинации с другим ингибитором Wee1.

Дозировка и способ введения

Доза соединения, вводимая индивиду (например, человеку), может варьироваться в зависимости от конкретного соединения или его соли, способа введения и конкретного заболевания, такого как тип и стадия рака, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления количество соединения или его соли является терапевтически эффективным количеством.

Эффективное количество соединения может в одном аспекте составлять дозу от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг. Эффективные количества или дозы соединений по изобретению могут быть определены обычными способами, такими как моделирование, повышение дозы или клинические исследования, с учетом обычных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики средства, тяжести и течения заболевания, подлежащего лечению, состояния здоровья субъекта, заболевания и массы. Примерная доза находится в диапазоне примерно от примерно 0,7 мг до 7 г в день, или примерно от 7 мг до 350 мг в день, или примерно от 350 мг до 1,75 г в день, или примерно от 1,75 до 7 г в день.

Любой из способов, представленных в настоящем документе, может в одном аспекте включать введение индивидууму фармацевтической композиции, которая содержит эффективное количество соединения, представленного в настоящем документе, или его соли и фармацевтически приемлемого эксципиента.

Соединение или композицию по изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой введения доз в течение желаемого периода времени или продолжительностью, например, по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев или дольше, что в некоторых вариантах может быть на протяжении всей жизни индивидуума. В одном из вариантов соединения вводят ежедневно или с перерывами. Соединение можно вводить индивиду непрерывно (например, по меньшей мере, один раз в день) в течение определенного периода времени. Частота приема лекарственного средства также может составлять меньше одного раза в день, например, примерно один раз в неделю. Частота приема лекарственного средства может составлять более одного раза в день, например, два или три раза в день. Частота приема лекарственного средства также может быть прерывистой, включая «лекарственные каникулы» (например, введение доз один раз в день в течение 7 дней с последующим отсутствием введения доз в течение 7 дней, повторение в течение любого 14-дневного периода времени, например, примерно 2 месяца, примерно 4 месяца,

примерно 6 месяцев и более). При любой из частоты приема лекарственного средства можно использовать любое из соединений, описанных в настоящем документе, вместе с любыми дозировками, описанными в настоящем документе.

Соединения, предлагаемые в настоящем документе, или их соль можно вводить индивиду различными путями, включая, например, внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный и трансдермальный. Соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить часто в низких дозах, известное как «метрономная терапия», или как часть поддерживающей терапии с использованием соединения отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами. Метрономная терапия или поддерживающая терапия могут включать введение соединения, представленного в настоящем документе, циклами. Метрономная терапия или поддерживающая терапия могут включать внутриопухолевое введение соединения, предусмотренного в настоящем документе.

В одном аспекте изобретение предоставляет способ лечения рака у индивидуума путем парентерального введения индивиду (например, человеку) эффективного количества соединения или его соли. В некоторых вариантах осуществления путь введения представляет внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный или подкожный. В некоторых вариантах осуществления путь введения представляет пероральный. В еще других вариантах осуществления путь введения представляет трансдермальный.

Изобретение также относится к композициям (включая фармацевтические композиции), как описано в настоящем документе, для применения в лечении, профилактике и/или задержке начала и/или развития рака и других способах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композиция включает фармацевтический состав, который присутствует в стандартной лекарственной форме.

Также представлены промышленные изделия, включающие соединение по изобретению или его соли, композицию и единицы дозирования, описанные в настоящем документе, в подходящей упаковке для использования в способах, описанных в настоящем документе. Подходящая упаковка известна в данной области и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и тому подобное. Изделие производства может быть дополнительно стерилизовано и/или запечатано.

Наборы

Настоящее раскрытие дополнительно предоставляет наборы для осуществления способов по изобретению, которые включают одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе. В наборах можно использовать любое из соединений, описанных в настоящем документе. В одном из вариантов в наборе используется соединение, описанное в настоящем документе, или его соль. Наборы могут использоваться для любого одного или нескольких применений, описанных в настоящем документе, и, соответственно, могут содержать инструкции по лечению рака.

Наборы обычно включают подходящую упаковку. Наборы могут включать один или несколько контейнеров, включающих любое соединение, описанное в настоящем документе. Каждый компонент (если имеется более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры, или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, если перекрестная реактивность и срок хранения позволяют.

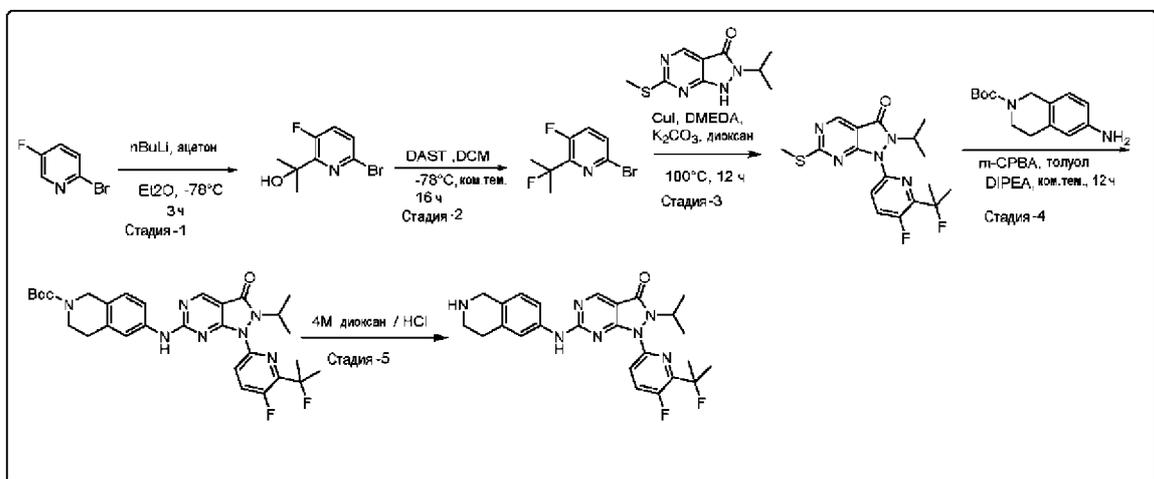
Наборы могут быть в виде стандартных лекарственных форм, нерасфасованных упаковок (например, многодозовых упаковок) или субъединичных доз. Например, могут быть предоставлены наборы, которые включают достаточные дозы соединения, как описано в настоящем документе, и/или дополнительного фармацевтически активного соединения, применимого для лечения заболевания, подробно описанного в настоящем документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, такого как неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы могут также включать несколько стандартных доз соединений и инструкции по применению и быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (например, в больничных аптеках и производственных аптеках).

Наборы могут необязательно включать набор инструкций, обычно письменных инструкций, хотя электронные носители информации (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также приемлемы, относящиеся к применению компонента(ов) способов по настоящему изобретению. Инструкции, включенные в набор, обычно включают информацию о компонентах и их введении индивидууму.

Изобретение может быть лучше понято со ссылкой на следующие примеры, которые предоставлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения.

ПРИМЕРЫ

Пример S-1: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.1)



Стадия-1: Синтез 2-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-2-ола: К раствору 2-бром-

5-фторпиридина (2 г, 11,36 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 7,8 мл, 12,49 ммоль) при -78°C . в атмосфере азота. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при -78°C . в течение 2 часов и добавляли сухой ацетон (1,0 мл, 13,63 ммоль) в течение 30 минут. Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли HCl (2н, 50 мл) и реакционную смесь нагревали до 0°C . Значение pH смеси доводили до 7 с помощью 2 н. раствора HCl. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта 2-(6-бром-3-фтор-пиридин-2-ил)-пропан-2-ола (1,5 г, 56,81%) в виде желтого полутвердого вещества. LCMS: 234,1 [M+2]⁺.

Стадия-2: Синтез 6-бром-3-фтор-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридина: К перемешиваемому раствору 2-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-2-ола (0,500 г, 2,14 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), DAST (0,38 мл, 2,36 ммоль, 1,1 экв.) добавляли при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции, реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-10% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения, (200 мг, 39,66%) в виде бесцветной жидкости. LCMS: 236,1 [M+2]⁺.

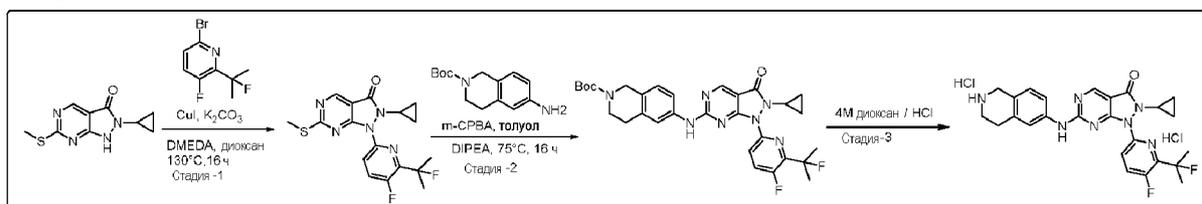
Стадия-3: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (224 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бром-3-фтор-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридина (236 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (38 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,05 мл, 0,4 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения (200 мг, 52,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 380,2 [M+1]⁺.

Стадия-4: Синтез трет-бутил 6-((1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (190 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли *m*-CPBA (245 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (149 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль, 5,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (100 мг, 34,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 580,3 [M+1]⁺.

Стадия-5: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 6-((1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1,0 мл), затем добавляли по каплям 4,0 М-HCl (1,0 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией с обращенной фазой с получением желаемого соединения (45 мг, 55,5%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 457,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, соль муравьиной кислоты): δ 10,24 (шир. с, 1 H) 8,82 (с, 1 H) 8,69 (шир. с, 1 H) 8,39 (д, J=7,45 Гц, 1H) 8,28 (шир. с, 1 H) 8,10 (т, J=9,65 Гц, 1H) 7,96 (д, J=8,33 Гц, 2H) 7,55 (шир. с, 1 H) 7,35-7,49 (м, 2H) 7,03 (д, J=8,33 Гц, 1H) 4,11-4,22 (м, 2H) 3,96 (шир. с, 2 H) 3,08-3,17 (м, 2H) 2,79 (шир. с, 2 H) 1,77 (с, 3 H) 1,71 (с, 3 H) 1,33 (д, J=6,58 Гц, 6 H).

Пример S-2: Синтез 2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.2)



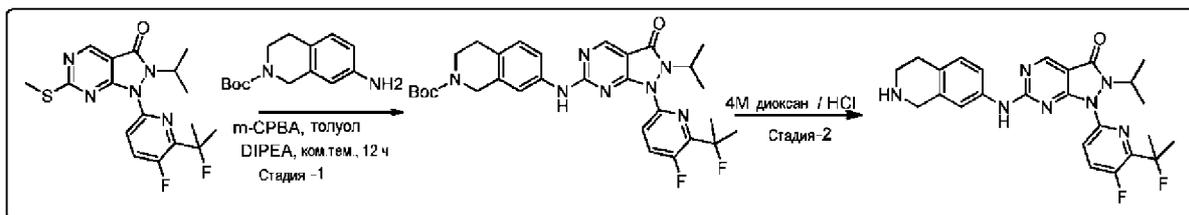
Стадия-1: Синтез 2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-циклопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (230 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бром-3-фтор-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридина (291 мг, 1,24 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли карбонат калия (285 мг, 2,06 ммоль, 2,0

экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (39,4 мг, 0,20 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,04 мл, 0,41 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (180 мг, 48,74%) в виде желтого полутвердого вещества. LCMS: 378,11 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 6-((2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (190 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (174 мг, 1,00 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (150 мг, 0,60 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,4 мл, 0,55 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (130 мг, 44,77%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 578,3 [M+1]⁺.

Стадия-3: Синтез 2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он дигидрохлорида: трет-Бутил 6-((2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (130 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (2 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (3 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении; полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением желаемого соединения (2 мг, 20,48%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 478,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl соль): δ 10,17 (шир. с, 1H) 8,79 (с, 1H) 8,31 (шир. с, 1H) 8,04-8,18 (м, 2H) 7,96 (дд, 1H) 7,56 (шир. с, 1H) 7,40 (д, J=7,89 Гц, 1H) 7,02 (д, 1H) 3,91 (шир. с, 2H) 3,14 (шир. с, 2H) 3,07 (шир. с, 2H) 2,75 (шир. с, 2H) 1,77 (с, 3H) 1,72 (с, 3H).

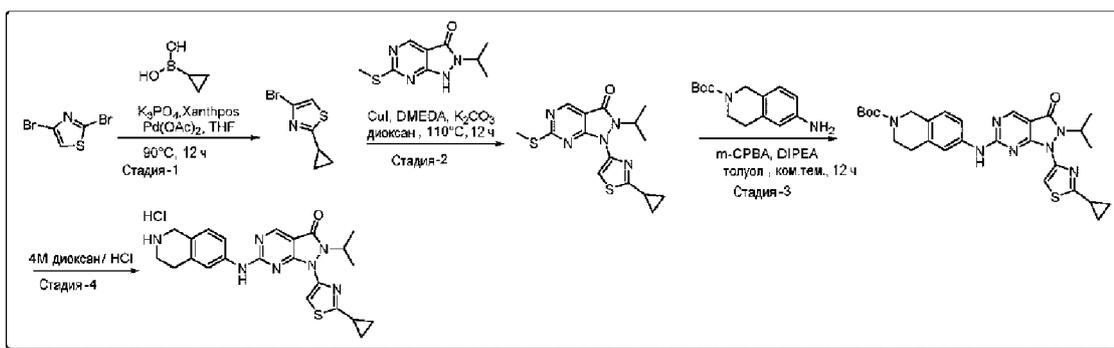
Пример S-3: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.4)



Стадия-1: Синтез трет-бутил 7-((1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (130 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли *m*-CPBA (148 мг, 0,6 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат (149 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,27 мл, 1,5 ммоль, 5,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (120 мг, 68,9%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 580,4 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 7-((1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат (120 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (2,0 мл), затем добавляли по каплям 4,0 М-HCl в диоксане (2,0 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией с обращенной фазой с получением желаемого соединения (32 мг, 32,0%) в виде не совсем белого твердого вещества в виде соли муравьиной кислоты. LCMS: 480,5 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, соль муравьиной кислоты): δ 10,25 (шир. с шир.с, 1 H) 8,82 (с, 1 H) 8,28 (шир. с, 1 H) 8,05-8,13 (м, 1H) 7,97 (д, J=6,58 Гц, 1H) 7,52 (шир. с шир.с, 1 H) 7,38 (д, J=8,33 Гц, 1H) 7,06 (д, J=7,89 Гц, 1H) 4,12-4,19 (м, 2H) 3,96 (шир. с шир.с, 2 H) 3,07 (шир. с шир.с, 2 H) 2,73 (шир. с шир.с, 2 H) 1,77 (с, 3 H) 1,71 (с, 3 H) 1,34 (д, J=6,58 Гц, 6 H).

Пример S-4: Синтез 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.464)



Стадия-1: Синтез 4-бром-2-циклопропилтиазола: К перемешиваемому раствору 2,4-дибромтиазола (1,0 г, 4,11 ммоль, 1,0 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (424 мг, 4,93 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли K_3PO_4 (1,11 г, 8,08 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением Xantphos (119 мг, 0,20 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (46 мг, 0,20 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, перемешивали при $90^\circ C$ в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали $EtOAc$ (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл) и солевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения (600 мг, 71,42%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 204,1 $[M+1]^+$.

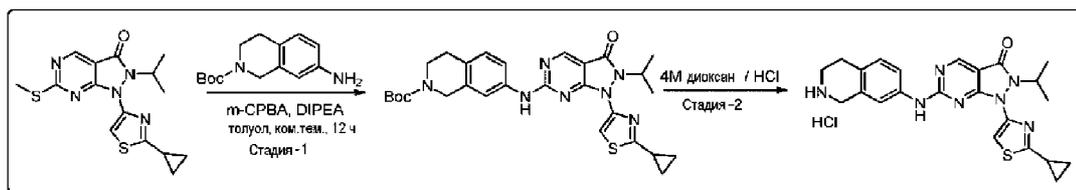
Стадия-2: Синтез 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (659 мг, 2,93 ммоль, 1,0 экв.) и 4-бром-2-циклопропилтиазола (600 мг, 2,93 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли карбонат калия (810 мг, 5,86 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (112 мг, 0,58 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,13 мл, 1,17 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при $90^\circ C$ в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали $EtOAc$ (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл) и солевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения (256 мг, 25,07%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 348,1 $[M+1]^+$.

Стадия-3: Синтез трет-бутил 6-((1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (128 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (127 мг, 0,73 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-

бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (91 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (0,25 мл, 1,47 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (86 мг, 42,62%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 548,3 [M+1]⁺.

Стадия-4: Синтез 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он гидрохлорида: Трет-бутил 6-((1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (86 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого соединения (30 мг, 39,47%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 448,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl соль): δ 10,27 (шир. с шир.с, 1 H) 9,20 (шир. с шир.с, 2 H) 8,84 (с, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,67 (шир. с шир.с, 1 H) 7,48 (д, J=7,89 Гц, 1H) 7,11 (д, J=8,77 Гц, 1H) 4,28 (дт, J=13,59, 6,80 Гц, 1H) 4,19 (шир. с шир.с, 2 H) 3,35 (шир. с шир.с, 2 H) 2,92 (шир. с шир.с, 2 H) 1,17-1,27 (м, 6 H) 1,07-1,17 (м, 2H) 0,88-0,97 (м, 2H).

Пример S-5: Синтез 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.465)

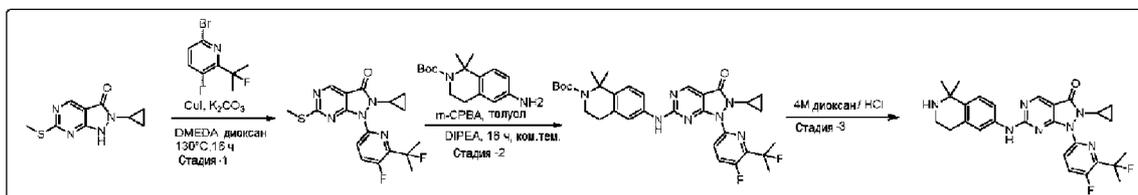


Стадия-1: Синтез трет-бутил 7-((1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (128 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (127 мг, 0,73 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (91 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (0,25 мл, 1,47 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали

водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (86 мг, 51,54%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 548,3 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он гидрохлорида: Трет-бутил 7-((1-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (104 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1,5 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого соединения (20 мг, 17,68%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 448,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl соль): δ 10,28 (шир. с, 1 H) 9,40 (шир. с, 2 H) 8,83 (с, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,65 (br., 1 H) 7,47 (д, J=7,89 Гц, 1H) 7,12 (д, J=8,77 Гц, 1H) 4,21-4,33 (м, 2H) 4,17 (шир. с, 2 H) 3,33 (шир. с, 2 H) 2,94 (шир. с, 2 H) 1,22 (д, J=7,02 Гц, 6 H) 1,16 (дд, J=8,11, 2,41 Гц, 2H) 0,94 (шир. с, 2 H).

Пример S-6: Синтез 2-циклопропил-6-((1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.5)



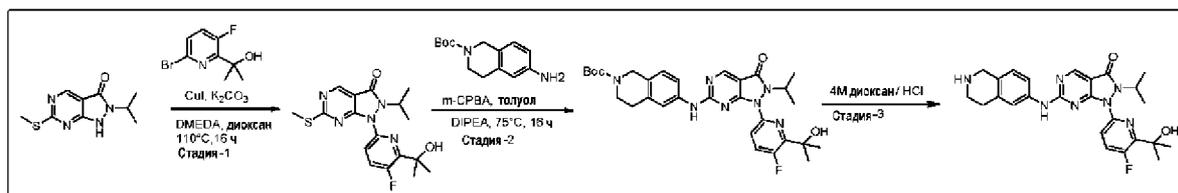
Стадия-1: Синтез 2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору (2-циклопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (230 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бром-3-фтор-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридина (291 мг, 1,24 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли карбонат калия (285 мг, 2,06 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (40 мг, 0,26 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилендиамина (DMEDA) (0,04 мл, 0,413 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (190 мг, 48,74%)

в виде желтого полутвердого вещества. LCMS: 378,2 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 6-((2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (190 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (245 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (150 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,4 мл, 2,0 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (70 мг, 23,14%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 606,32 [M+1]⁺.

Стадия-3: Синтез 2-циклопропил-6-((1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 6-((2-циклопропил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (70 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1,5 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (4 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении, неочищенный продукт подвергали препаративной очистке с получением желаемого соединения (2,5 мг, 3,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 506,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, свободное основание): δ 10,20 (шир. с шир.с, 1 H) 8,81 (с, 1 H) 8,08-8,20 (м, 2H) 7,98 (д, J=6,58 Гц, 1H) 7,58 (шир. с, 1 H) 7,45 (д, J=8,33 Гц, 1H) 7,30 (д, J=7,89 Гц, 1H) 3,25 (шир. с, 1H), 3,14 (шир. с, 2H) 2,86 (шир. с, 2 H) 1,78 (с, 3 H) 1,72 (с, 3 H) 1,51 (с, 6 H) 0,82 (шир. с, 4 H).

Пример S-7: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.249)



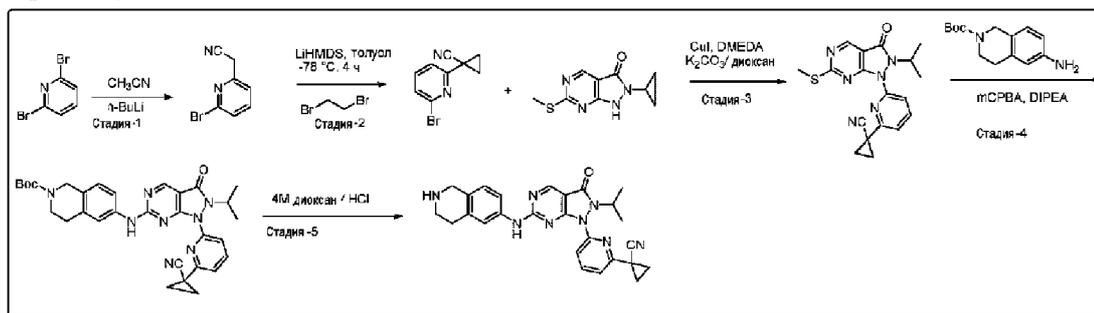
Стадия-1: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-

6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (287 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-2-ола (300 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (354,09 мг, 2,56 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (48,8 мг, 0,25 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,05 мл, 0,51 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 110°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения. LCMS: 378,13 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 6-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (275 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) мл добавляли m-CPBA (251 мг, 1,46 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (199 мг, 0,80 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,5 мл, 2,92 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения. LCMS: 578,28 [M+1]⁺.

Стадия-3: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 6-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (381 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (4 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl (4 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого соединения. LCMS: 478,23 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,20 (шир. с, 1 H) 8,81 (с, 1 H) 8,30 (с, 1 H) 7,93-8,03 (м, 1H) 7,83 (дд, J=8,33, 2,63 Гц, 1H) 7,56 (шир. с, 1 H) 7,40 (д, J=8,33 Гц, 1H) 7,02 (д, J=8,33 Гц, 1H) 4,17-4,21 (м, 1H) 3,93 (с, 3 H) 3,09 (т, J=5,92 Гц, 3 H) 2,76 (т, J=5,48 Гц, 2H) 1,52 (с, 6 H) 1,32 (д, J=6,58 Гц, 6 H).

Пример S-8: Синтез 1-(6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила. (соединение No.1.43)



Стадия-1: Синтез 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетонитрила: К перемешиваемому раствору MeCN (1,4 мл, 27,4 ммоль, 3,6 экв.) в THF (30 мл) добавляли n-BuLi (2,5M в гексане, 10 мл, 25,1 ммоль, 3,3 экв.) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. После перемешивания в течение 30 минут при -78°C , добавляли 2,6-дибромопиридин (1,8 г, 7,6 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [CombiFlash, элюирование 0-30% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения. LCMS: 197,04 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил: К перемешиваемому раствору 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетонитрила (2,0 г, 10,15 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли LiHMDS (22,33 мл, 22,33 ммоль, 2,2 экв.) при -78°C по каплям в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут при -78°C , добавляли дибромэтан (2,0 г, 11,16 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли хлоридом аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл) и солевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения. LCMS: 224,09 [M+1]⁺.

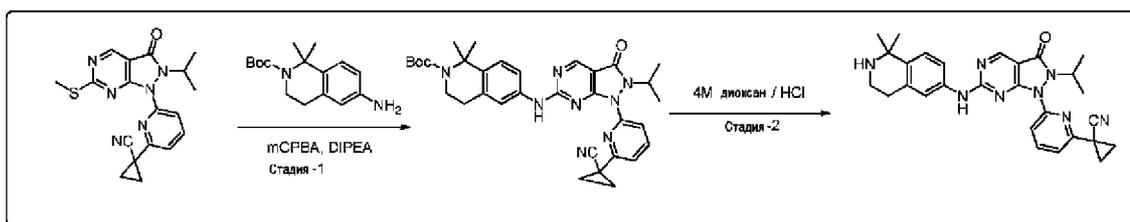
Стадия-3: Синтез 1-(6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: К перемешиваемому раствору 1-(6-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (600 мг, 2,67 ммоль, 1,0 экв.) и (602 мг, 2,67 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (800 мг, 5,34 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (40 мг, 190,4 ммоль, 0,2 экв.), и N, N'-диметилэтилендиамин (DMEDA) (0,1 мл, 1,06 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. После

завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения. LCMS: 367,2 [M+1]⁺.

Стадия-4: Синтез трет-бутил 6-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (98,17 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (84 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,2 мл, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-70% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения. LCMS: 567,3 [M+1]⁺.

Стадия-5: Синтез 1-(6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: трет-бутил 6-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (90 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl (0,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения. LCMS: 467,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,29 (шир. с, 1 H) 8,82 (с, 1 H) 8,19 (с, 1 H) 8,09-8,16 (м, 1H) 7,84 (д, J=8,33 Гц, 1H) 7,63 (шир. с, 1 H) 7,57 (с, 1 H) 7,42 (д, J=8,77 Гц, 1H) 7,06 (с, 1 H) 3,98-4,09 (м, 2H) 3,17 (шир. с, 4 H) 2,85 (шир. с, 2 H) 1,82-1,90 (м, 2H) 1,64-1,74 (м, 2H) 1,35 (д, J=6,58 Гц, 6 H).

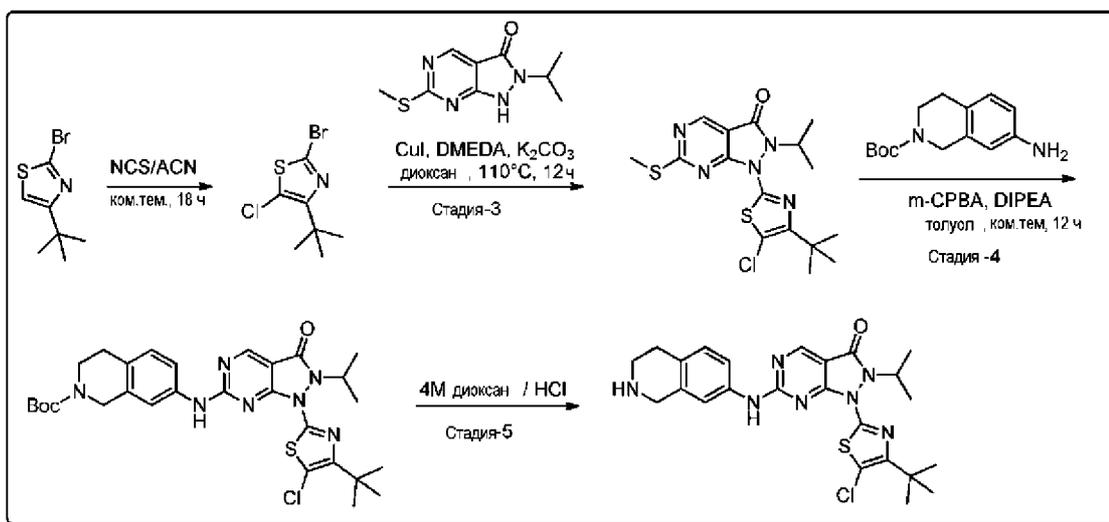
Пример S-9: Синтез 1-(6-(6-(1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (соединение No.1.45)



Стадия-1: Синтез трет-бутил 6-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (138 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (94 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (0,2 мл, 1,4 ммоль, 5,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения. LCMS: 595,4 [M+1]⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-(6-(1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: Трет-бутил 6-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (0,8 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl (0,8 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением желаемого соединения. LCMS: 495,5 [M+1]⁺⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,18 (шир. с, 1 H) 8,80 (с, 1 H) 8,27 (с, 1 H) 8,10-8,13 (м, 1H) 7,83 (д, J=8,33 Гц, 1H) 7,57 (с, 1 H) 7,51 (шир. с, 1 H) 7,37 (шир. с, 1 H) 7,20 (д, J=8,77 Гц, 1H) 4,09 (д, J=6,58 Гц, 1H) 3,02 (шир. с, 2 H) 2,68 (д, J=9,65 Гц, 2H) 1,85 (д, J=3,51 Гц, 2H) 1,71 (д, J=3,07 Гц, 2H) 1,29-1,44 (м, 12 H).

Пример S-10: Синтез 2 1-(4-(трет-бутил)-5-хлортиазол-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No.1.349)



Стадия-1: Синтез 2-бром-4-(трет-бутил)-5-хлортиазола: К перемешиваемому раствору 2-бром-4-(трет-бутил)тиазола (1,21 г, 5,49 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (20 мл), добавляли NCS (0,80, 6,04 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения. LCMS: 254,2 [M+2]⁺.

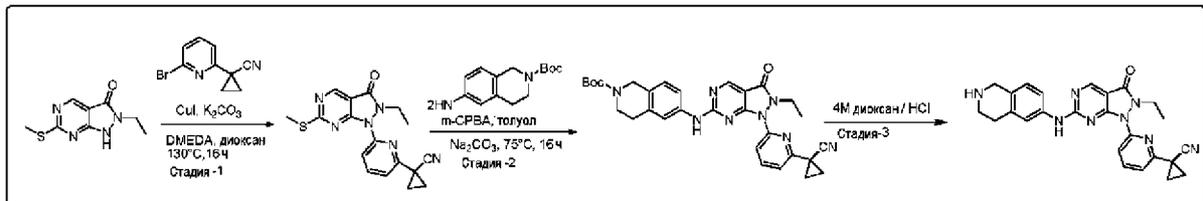
Стадия-2: Синтез 1-(4-(трет-бутил)-5-хлортиазол-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (865 мг, 3,85 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-4-(трет-бутил)-5-хлортиазола (982 мг, 3,85 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли карбонат калия (1,06 г, 7,71 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (146 мг, 0,77 ммоль, 0,2 экв.), и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,16 мл, 1,54 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого продукта. LCMS: 298,2 [M+1]⁺.

Стадия-3: Синтез трет-бутил 7-((1-(4-(трет-бутил)-5-хлортиазол-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(4-(трет-бутил)-5-хлортиазол-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (32 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (28 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв.) и

оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (22 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв.) и Na_2CO_3 (34 мг, 0,32 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения. LCMS: 598,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия-4: Синтез 2 1-(4-(трет-бутил)-5-хлортиазол-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 7-((1-(4-(трет-бутил)-5-хлортиазол-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (25 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (0,3 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl (0,3 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого соединения. LCMS: 498,4 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,64 (шир. с, 1 H) 9,31 (шир. с, 1 H) 8,89 (с, 1 H) 7,72 (шир. с, 1 H) 7,58 (д, $J=8,77$ Гц, 1H) 7,23 (д, $J=8,33$ Гц, 1H) 4,54-4,67 (м, 1H) 4,28 (шир. с, 2 H) 2,99 (т, $J=5,92$ Гц, 2H) 1,54 (д, $J=6,58$ Гц, 2H) 1,38-1,49 (м, 15 H).

Пример S-11: Синтез 1-(6-(2-этил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (соединение No. 1.37)



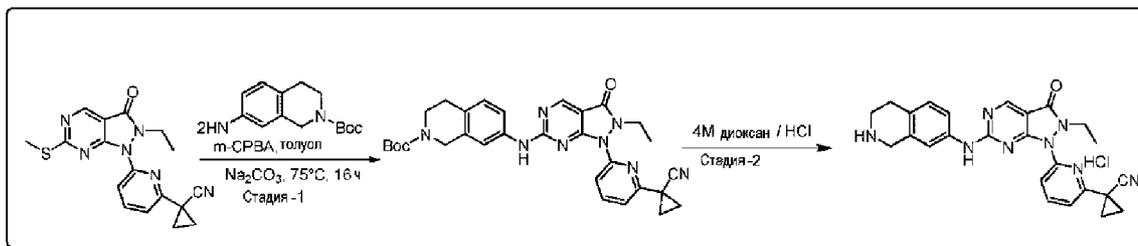
Стадия-1: Синтез 1-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: К перемешиваемому раствору 2-этил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (200 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(6-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (212 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (262,9 мг, 2 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (36,23 мг, 0,19 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,04 мл, 0,381 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (216 мг, 64,43%) в виде желтого полутвердого вещества. LCMS: 353,13 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 6-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (108 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (145,6 мг, 0,61 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (76,10 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (129,7 мг, 1,22 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (121 мг, 71,44%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 553,26 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 1-(6-(2-этил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: Трет-бутил 6-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (121 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении; и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением желаемого соединения (10 мг, 10,00%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 453,21 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,27 (шир. с, 1H) 8,86 (с, 1 H) 8,24 (с, 1 H) 8,11 (т, J=7,89 Гц, 1H) 7,91 (д, J=8,33 Гц, 1H) 7,62 (шир. с, 1H) 7,53 (д, J=7,45 Гц, 1H) 7,39 (шир. с, 1H) 6,98-7,05 (м, 1H) 3,83-4,05 (м, 4 H) 3,10 (шир. с, 2H) 2,78 (шир. с, 2H) 1,82-1,96 (м, 2H) 1,61-1,74 (м, 2H) 0,96 (т, J=7,02 Гц, 3 H).

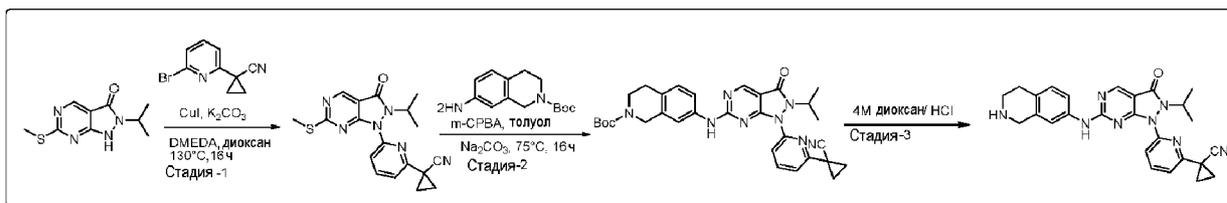
Пример S-12: Синтез 1-(6-(2-этил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (соединение No. 1.38)



Стадия-1: Синтез трет-бутил 7-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-этил-1-(6-(1-метилциклопропил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (108 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли *m*-CPBA (145,6 мг, 0,61 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (76,01 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (129,7 мг, 1,22 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения, (119 мг, 70,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 553,26 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-(2-этил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил дигидрохлорида: Трет-бутил 7-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (119 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 М-HCl в диоксане (1,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью хроматографии с обращенной фазой (24 мг, 21,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 453,21 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,39 (шир. с, 1H) 9,26 (шир. с, 1H) 8,88 (с, 1H) 8,15 (т, J=7,6 Гц, 1H) 7,93 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,68 (шир. с, 1H) 7,43-7,56 (м, 2H) 7,20 (д, J=8,3 Гц, 1H) 4,26 (шир. с, 2H) 3,81-3,98 (м, 2H) 3,38 (д, J=5,7 Гц, 2H) 2,97 (т, J=5,9 Гц, 2H) 1,82-1,92 (м, 2H) 1,65-1,74 (м, 2H) 0,97 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример S-13: Синтез 1-(6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (соединение No. 1.44)



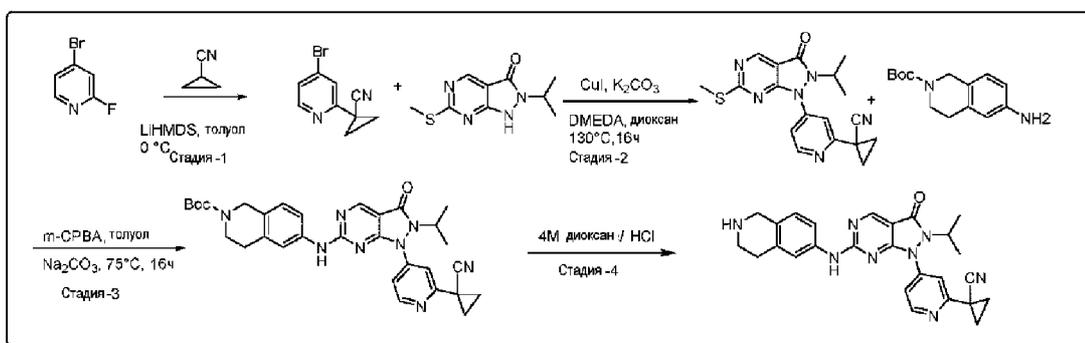
Стадия-1: Синтез 1-(6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (100 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(6-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (100 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли карбонат калия (123 мг, 0,89 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (17 мг, 0,089 ммоль, 0,2 экв.), и N, N'-диметилендиамин (DMEDA) (0,02 мл, 0,178 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-40% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (102 мг, 62,4%) в виде бесцветной жидкости. LCMS: 367,13 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 7-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (102 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CrPA (132 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (75,9 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (117,8 мг, 1,11 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (90 мг, 57,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 567,28 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 1-(6-(2-изопропил-3-оксо-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: Трет-бутил 7-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-

оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (90 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (2 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении, очищенный продукт получали с помощью хроматографии с обращенной фазой (40 мг, 46,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS:- 467,22 (M+)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,35 (шир. с, 1H) 9,11 (шир. с, 2 H) 8,83 (с, 1 H) 8,08-8,20 (м, 1H) 7,87 (с, 1H) 7,65 (шир. с, 1H) 7,51 (д, J=8,3 Гц, 1H) 7,55 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,19 (д, J=8,7 Гц, 1H) 4,26 (шир. с, 2H) 4,09 (м, 1H) 3,39 (т, 2H) 2,96 (т, 2H) 1,87 (д, J=3,5 Гц, 2H) 1,71 (д, J=3,1 Гц, 2H) 1,36 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Пример S-14: Синтез 1-(4-(2-изопропил-3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (соединение No. 1.67)



Стадия-1: Синтез 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: К перемешиваемому раствору циклопропанкарбонитрила (1,0 г, 14,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли LiHMDS (16 мл, 15,9 ммоль, 1,1 экв.), при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли по каплям 2-фтор-4-бромпиридин в толуоле (5 мл) (2,56 г, 14,4 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (2,1 г, 65,0%) as colorless solid. LCMS: 222,9 (M+)⁺.

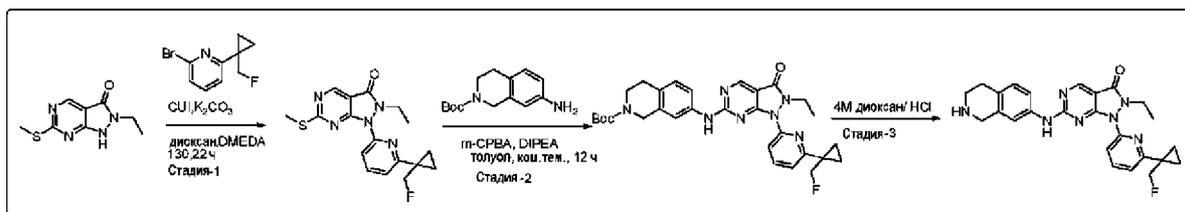
Стадия-2: Синтез 1-(4-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (224 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (223 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (38 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и N,

N'-диметилэтилендиамин (DMEDA) (0,05 мл, 0,4 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение 48 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения (50 мг, 13,6%). LCMS: 367,2 (M+1)⁺

Стадия-3: Синтез трет-бутил 6-(1-(2-(1-цианоциклопропил)пиридин-4-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(4-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (48 мг, 0,28 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (38 мг, 0,15 ммоль, 1,1 экв.) и Na₂CO₃ (58 мг, 0,55 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (40 мг, 51,9%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 567,4 (M+1)⁺.

Стадия-4: Синтез 1-(4-(2-изопропил-3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: Трет-бутил 6-(1-(2-(1-цианоциклопропил)пиридин-4-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (40 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DCM (5 мл), затем добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,51 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, реакцию смесь сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью очистки с обращенной фазой (20 мг, 55,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 467,5 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,37 (шир. с, 1H) 8,85 (с, 1H) 8,65 (д, J=5,2 Гц, 1H) 7,56-7,65 (м, 2H) 7,42-7,56 (м, 2H) 7,06 (д, J=8,3 Гц, 1H) 3,87-4,03 (м, 3H) 3,08 (д, J=5,7 Гц, 2H) 2,78 (шир. с, 2H) 1,84-1,95 (м, 2H) 1,65-1,79 (м, 2H) 1,37 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Пример S-15: Синтез Синтез 2-этил-1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.86)



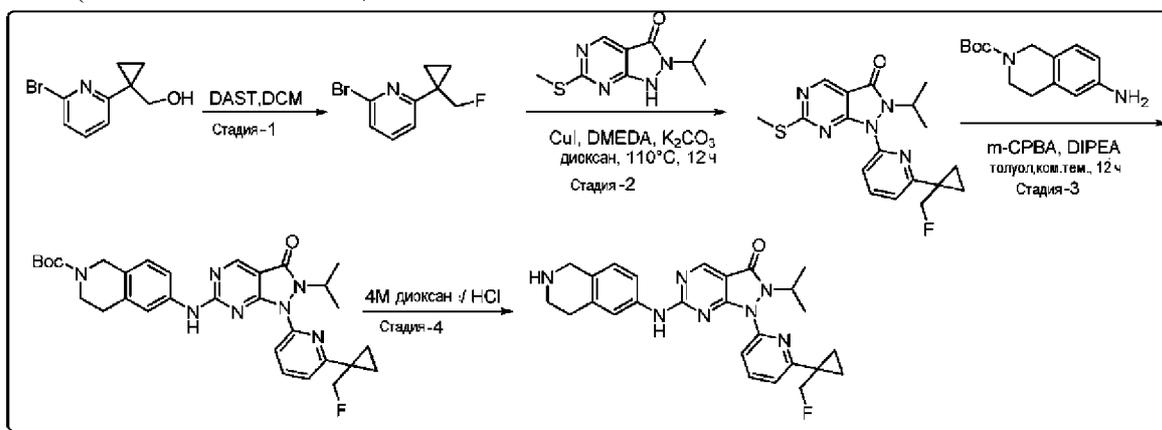
Стадия-1: Синтез 2-этил-1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-этил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (172,6 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридина (189,0 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (227 мг, 1,64 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (31 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,03 мл, 0,33 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (213 мг, 72,8%) в виде коричневого полутвердого вещества. LCMS: 360,12 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 7-((2-этил-1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-этил-1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (213 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CrPA (405 мг, 1,64 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (204 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (348 мг, 3,28 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (60 мг, 18,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 560,27 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 2-этил-1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 7-((2-этил-1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

карбоксилат (60 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 2,0 М-НСI/Диоксан (2,0 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали помощью хроматографии с обращенной фазой (8 мг, 16,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 460,22 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,25 (шир. с, 1H) 8,87 (с, 1H) 8,26 (с, 1H), 8,15 (т, J=7,7 Гц, 1H) 8,00 (д, J=7,9 Гц, 1H) 7,62 (шир. с, 1H) 7,58 (шир. с, 1H) 7,51 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,05 (д, J=7,8 Гц, 1H) 3,99-4,12 (м, 2H) 3,92 (с, 2H) 2,97-3,10 (м, 2H) 2,33 (шир. с, 2H) 2,00 (шир. с, 2H) 1,81 (д, J=8,7 Гц, 2H) 1,00 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример S-16: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.91)



Стадия-1: Синтез 2-бром-6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридина: К перемешиваемому раствору (1-(6-бромпиридин-2-ил)циклопропил)метанола (1 г, 4,38 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (40 мл) при -78°C с последующим добавлением DAST (0,9 мл, 6,57 ммоль, 1,5 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь подщелачивали NaHCO₃ (20 мл) при -78°C и экстрагировали DCM (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-40% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения в виде вязкого вещества. LCMS: 229,99 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-бром-6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридина (189 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (184,23 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (227 мг, 1,64 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (31 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилендиамин

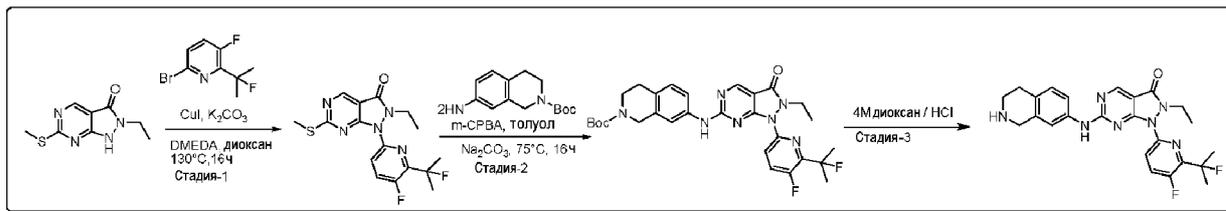
(DMEDA) (0,03 мл, 0,33 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (133 мг, 43,35%) в виде коричневого полутвердого вещества. LCMS: 374,14 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез трет-бутил 6-((1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (133 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (170 мг, 0,712 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (88,4 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (151 мг, 1,42 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (61 мг, 30,04%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 574,29 (M+1)⁺.

Стадия-4: Синтез 1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 6-((1-(6-(1-(фторметил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (61 мг, 0,106 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл) затем добавляли по каплям 2,0 M-HCl в диэтиловом эфире (2,0 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью хроматографии с обращенной фазой (10 мг, 18,13%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 474,23 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,24 (шир. с, 1H) 8,83 (с, 1H) 8,23 (шир. с, 1H) 8,14 (т, J=8,1 Гц, 1H) 7,91 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,62 (шир. с, 1H) 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,40 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H) 4,14-4,27 (м, 1H) 3,96 (шир. с, 2H) 3,12 (шир. с, 2H) 2,79 (шир. с, 2H) 2,67 (шир. с, 2H) 2,59 (д, J=10,1 Гц, 1H) 2,01 (шир. с, 2H) 1,81 (дд, J=16,8, 8,1 Гц, 1H) 1,38 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Пример S-17: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

3-она (соединение No. 1.188)



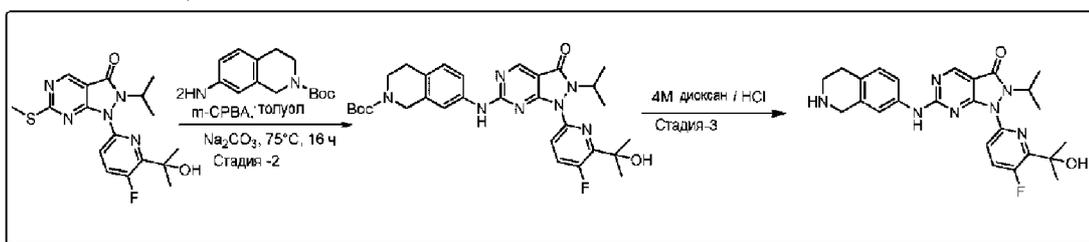
Стадия-1: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-этил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (244 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бром-3-фтор-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридина (275 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли карбонат калия (456 мг, 3,3 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (62,8 мг, 0,33 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,06 мл, 0,66 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (234 мг, 55,2%) в виде желтого полутвердого вещества. LCMS: 366,11 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 7-((2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (130,5 мг, 0,55 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (74,7 мг, 0,30 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (116,2 мг, 1,09 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (145 мг, 94,2%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS: 566,26 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 7-((2-этил-1-(5-фтор-6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-

1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (145 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью хроматографии с обращенной фазой (8 мг, 6,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS 466,21 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,28 (шир. с, 1H) 8,86 (с, 1H) 7,99-8,18 (м, 2H) 7,56 (шир. с, 1H) 7,33-7,42 (м, 1H) 7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H) 4,00 (шир. с, 4H) 3,11 (шир. с, 2H) 2,76 (шир. с, 2H), 1,78 (с, 3H) 1,72 (с, 3H) 0,98 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример S-18: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.250)

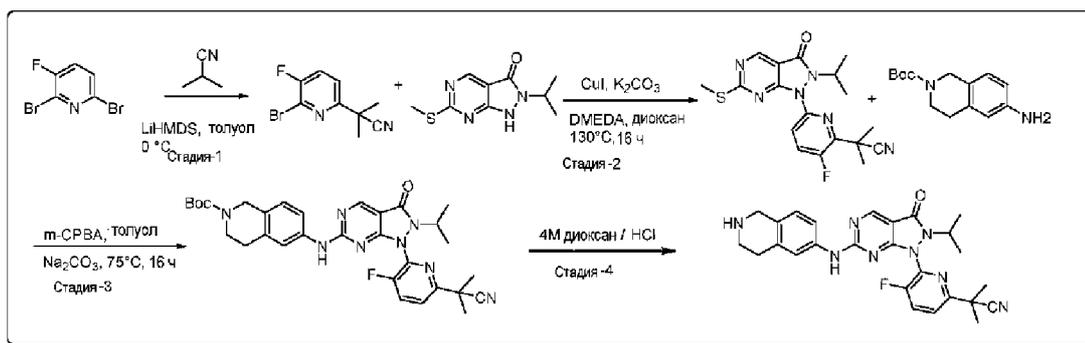


Стадия-1: Синтез трет-бутил 7-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (70 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (4,0 мл) добавляли m-CRVA (88 мг, 0,37 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (46 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (78,4 мг, 0,74 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (99 мг, 92,4%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 578,28 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 7-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (99 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1,5 мл) и оставляли

перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью хроматографии с обращенной фазой (51 мг, 51,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 478,25 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,33 (шир. с, 1H) 9,18 (шир. с, 2H) 8,84 (с, 1H) 7,96-8,08 (м, 1H) 7,88 (д, J=6,6 Гц, 1H) 7,67 (шир. с, 1H) 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,17 (д, J=8,7 Гц, 1H) 4,09-4,33 (м, 4H) 3,37 (шир. с, 2H) 2,95 (шир. с, 2H) 1,42-1,58 (м, 6H) 1,33 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Пример S-19: Синтез 2-(5-фтор-6-(2-изопропил-3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (соединение No. 1.321)



Стадия-1: Синтез 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2-цианопропан-1-илия: К перемешиваемому раствору изобутиронитрила (1,0 г, 14,46 ммоль, 1 экв.), в толуоле (10 мл) добавляли LiHMDS (17,4 мл, 17,35 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли по каплям 2, 6-дибром-3-фторпиридин в толуоле (5 мл), (3,68 г, 14,46 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (2,0 г, 57,1%) в виде бесцветной жидкости. LCMS: 242,9 (M+1)⁺.

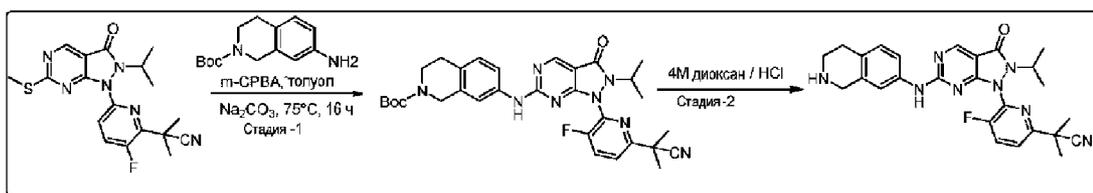
Стадия-2: Синтез 2-(3-фтор-6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила: К перемешиваемому раствору 2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (224 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (243 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (38 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилендиамин (DMEDA) (0,05 мл, 0,4 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2).

Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого соединения (250 мг, 64,7%). LCMS: 387,2 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез трет-бутил 6-(1-(6-(2-цианопропан-2-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К 2-(3-фтор-6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпропаннитрилу (75 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (93 мг, 0,39 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (51 мг, 0,21 ммоль, 1,05 экв.) и Na₂CO₃ (83 мг, 0,78 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (70 мг, 61,9%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 587,4 (M+1)⁺.

Стадия-4: Синтез 2-(5-фтор-6-(2-изопропил-3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпропаннитрила: Трет-бутил 6-(1-(6-(2-цианопропан-2-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (70 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого соединения (40 мг, 68,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 487,4 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,34 (шир. с, 1H) 9,31 (шир. с, 1H) 8,83 (с, 1H) 8,13-8,22 (м, 1H) 8,01 (дд, J=8,7, 3,1 Гц, 1H) 7,59-7,68 (м, 1H) 7,46 (м, J=8,77 Гц, 1H) 7,15 (м, J=8,7 Гц, 1H) 4,09-4,25 (м, 3H) 3,35 (шир. с, 2H) 2,98 (т, J=5,9 Гц, 2H) 1,73 (с, 6H) 1,34 (д, J=6,5 Гц, 6H).

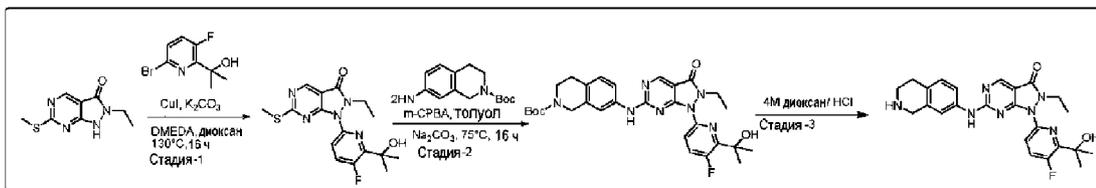
Пример S-20: Синтез 2-(5-фтор-6-(2-изопропил-3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-иламино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (соединение No. 1.322)



Стадия-1: Синтез трет-бутил 7-(1-(6-(2-цианопропан-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-(3-фтор-6-(2-изопропил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (75 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (93 мг, 0,39 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (51 мг, 0,21 ммоль, 1,05 экв.) и Na₂CO₃ (83 мг, 0,78 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (80 мг, 71,4%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 587,4 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 2-(5-фтор-6-(2-изопропил-3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-иламино)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила: Трет-бутил 7-(1-(6-(2-цианопропан-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (70 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого соединения (30 мг, 47,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 487,5 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,25 (шир. с, 1H) 8,82 (с, 1H) 8,27 (шир. с, 1H) 8,16 (д, J=10,1 Гц, 1H) 8,01 (дд, J=8,7, 3,1 Гц, 1H) 7,50 (шир. с, 1H) 7,40 (д, J=8,3 Гц, 1H) 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H) 4,18 (дт, J=13,8, 6,6 Гц, 1H) 3,95 (шир. с, 2H) 3,07 (шир. с, 2H) 2,73 (шир. с, 2H) 1,68-1,83 (м, 6H) 1,36 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Пример S-21: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.262)



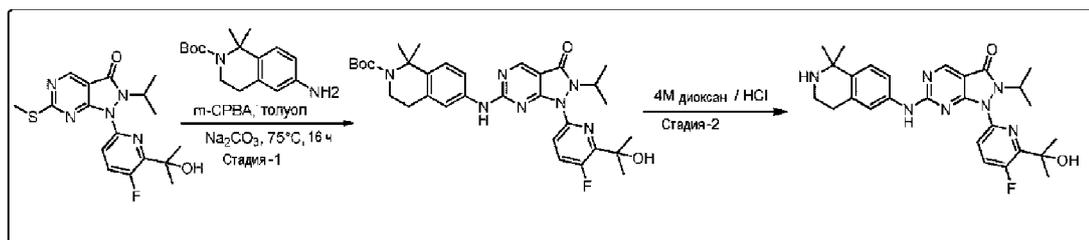
Стадия-1: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-этил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (359 мг,

1,71 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-2-ола (400 мг, 1,71 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (472 мг, 3,42 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (65 мг, 0,34 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,03 мл, 0,684 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта в виде коричневой жидкости. LCMS: 364,12 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 7-((2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли m-CPBA (95 мг, 0,55 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (75 мг, 0,30 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (93 мг, 1,09 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (150 мг, 96,7%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS: 564,27 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 7-((2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (150 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в эфире (1 мл), затем добавляли по каплям 2,0 M эфир в HCl (10 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью очистки с обращенной фазой (70 мг, 46,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 464,21 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,33 (шир. с, 1H) 9,08 (шир. с, 2H) 8,86 (с, 1 H) 7,89-8,09 (м, 2H) 7,70 (шир. с, 1H) 7,47 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1H) 4,26 (шир. с, 2H) 4,00 (д, J=7,4 Гц, 2H) 3,36 (шир. с, 3H) 2,94 (шир. с, 2H) 1,51 (с, 6H) 0,96 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример S-22: Синтез 6-((1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.251)

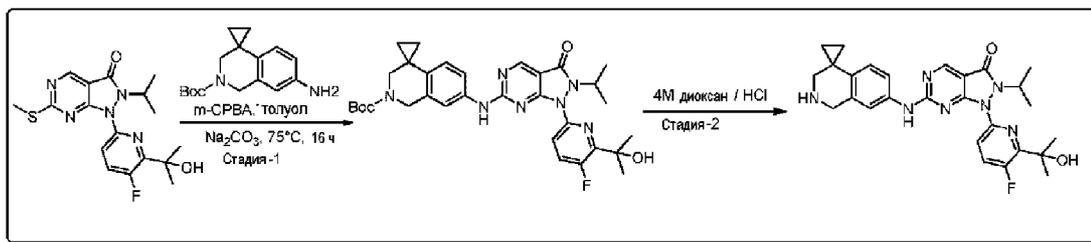


Стадия-1: Синтез трет-бутил 6-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (200 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (4,0 мл) добавляли *m*-CPBA (231 мг, 1,04 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (146 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (220 мг, 2,08 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения, (120 мг, 37,4%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 606,28(M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 6-((1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 6-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (92 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищенный продукт получали с помощью очистки с обращенной фазой (21 мг, 27,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 506,6 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,29 (шир. с, 1H) 8,83 (с, 1H) 8,02 (д, J=10,1 Гц, 1H) 7,86 (д, J=6,1 Гц, 1H) 7,64 (шир. с, 1H) 7,49 (д, J=8,7 Гц, 1H) 7,33 (д, J=8,7 Гц, 1H) 4,13-4,25 (м, 2H) 3,40 (шир. с, 2H) 2,98 (шир. с, 2H) 1,61 (с, 6H) 1,52 (с, 6H) 1,33 (д, J=6,58 Гц, 6H).

Пример S-23: Синтез 6-((2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-ил)амино)-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-1,2-дигидро-

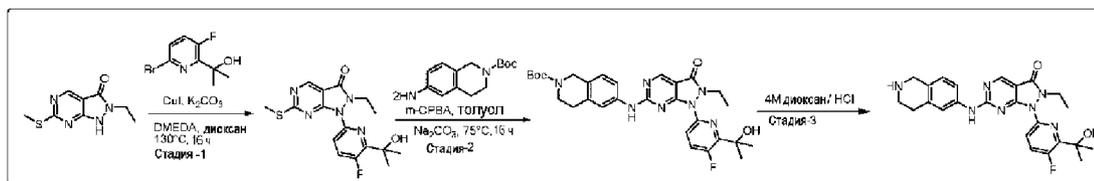
3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.254)



Стадия-1: Синтез трет-бутил 7'-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (200 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (4,0 мл) добавляли *m*-CPBA (249 мг, 1,05 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7'-амино-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'H)-карбоксилат (146 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (220 мг, 2,08 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 604,28 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 6-((2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-ил)амино)-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он дигидрохлорида: Трет-бутил 7'-((1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-2-изопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'H)-карбоксилат (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и очищали с помощью очистки с обращенной фазой с получением желаемого соединения (34 мг, 44,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 504,58 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,31 (шир. с, 1H) 9,23 (шир. с, 2H) 8,73-8,87 (м, 1H), 7,97-8,05 (м, 1H), 7,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,36 (шир. с, 1H) 4,14-4,26 (м, 2H), 3,26 (шир. с, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,08 (шир. с, 4H).

Пример S-24: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (соединение No. 1.261)



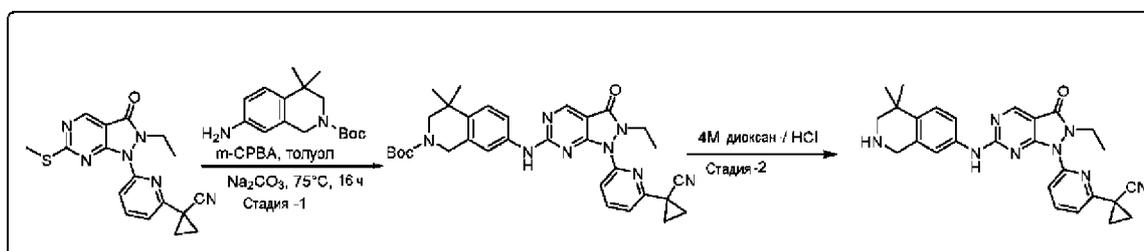
Стадия-1: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: К перемешиваемому раствору 2-этил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (500 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)пропан-2-ола (556,6 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (657,6 мг, 4,75 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (90,5 мг, 0,47 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,09 мл, 0,951 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта (520 мг, 60,2%) в виде коричневой жидкости. LCMS: 364,44 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 6-((2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (250 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли m-CF3BA (304 мг, 1,37 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (170,8 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (291,2 мг, 2,11 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (97 мг, 25,0%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS: 564,7 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она: Трет-бутил 6-((2-этил-1-(5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

карбоксилат (90 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 М диоксан в HCl (10 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении; очищенный продукт получали с помощью очистки с обращенной фазой (34 мг, 44,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 464,58 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,19 (шир. с, 1H) 8,84 (с, 1H) 7,87-8,06 (м, 2H) 7,51 (шир. с, 1H) 7,38 (д, J=8,3 Гц, 1H) 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H) 5,25 (с, 1H) 4,01 (д, J=7,0 Гц, 2H) 3,86 (с, 2H) 2,98 (т, J=5,7 Гц, 2H) 2,67 (д, J=5,3 Гц, 2H) 1,41-1,65 (с, 6H) 1,17-1,29 (м, 2H) 0,97 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример S-25: Синтез 1-(6-(6-((4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (соединение No. 1.40)

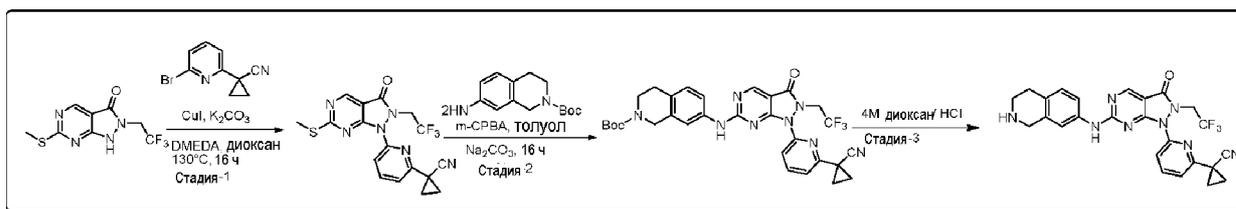


Стадия-1: Синтез трет-бутил 7-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли m-CPBA (134 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 7-амино-4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (78 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (120 мг, 1,132 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (51 мг, 30,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 581,29 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-(6-((4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: Трет-бутил 7-((1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (51 мг, 0,087 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 М-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли

перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении, неочищенный продукт подвергали препаративной очистке с получением желаемого соединения (22 мг, 45,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS: 481,24 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,36 (шир. с, 1H) 9,11 (шир. с, 2H) 8,88 (с, 1H) 8,14 (т, J=7,7 Гц, 1H) 7,93 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,63 (шир. с, 1H) 7,49-7,60 (м, 1H) 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H) 4,26 (шир. с, 2H) 3,98 (м, J=7,45 Гц, 2H) 3,24 (шир. с, 2H) 1,81-1,91 (м, 2H) 1,63-1,75 (м, 2H) 1,35 (с, 6H) 0,97 (т, J=7,02 Гц, 3H).

Пример S-26: Синтез 1-(6-(3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-иламино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (соединение No. 1.32)



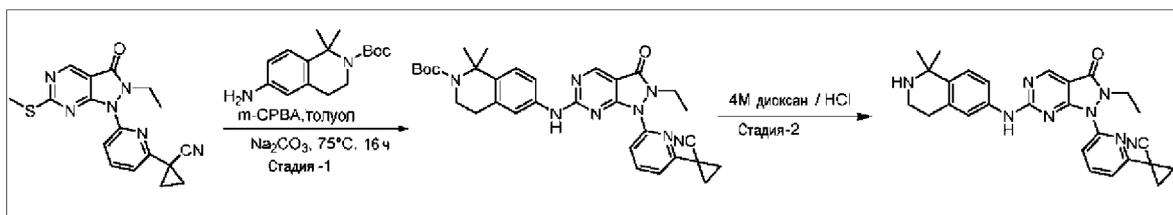
Стадия-1: Синтез 1-(6-(6-(метилтио)-3-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: К перемешиваемому раствору 6-(метилтио)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3(2H)-она (264 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(6-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (245 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (38 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,05 мл, 0,4 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, затем перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого продукта, (220 мг, 54,2%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS: 407,3 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 7-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(6-(метилтио)-3-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (102 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CrBA (122 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (75 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв.) и Na₂CO₃ (106 мг, 1,0

ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения, (100 мг, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 607,4 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 1-(6-(3-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-иламино)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: Трет-бутил 7-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали, сушили при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли водн. NaHCO₃ (10 мл) и продукт экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (20мг, 22%). LCMS: 507,2 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,43 (шир. с, 1H) 8,95 (с, 1H) 8,11 (т, J=7,8 Гц, 1H) 7,91 (шир. с, 1H) 7,53 (д, J=7,8 Гц, 2H) 7,33 (шир. с, 1H) 7,04 (д, J=8,3 Гц, 1H) 4,91 (д, J=8,7 Гц, 2H) 3,85 (шир. с, 2H) 2,96 (д, J=6,1 Гц, 2H) 2,67 (д, J=1,75 Гц, 2H) 1,79-1,89 (м, 2H) 1,63-1,76 (м, 2H).

Пример S-27: Синтез 1-(6-(6-(1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (соединение No. 1.39)

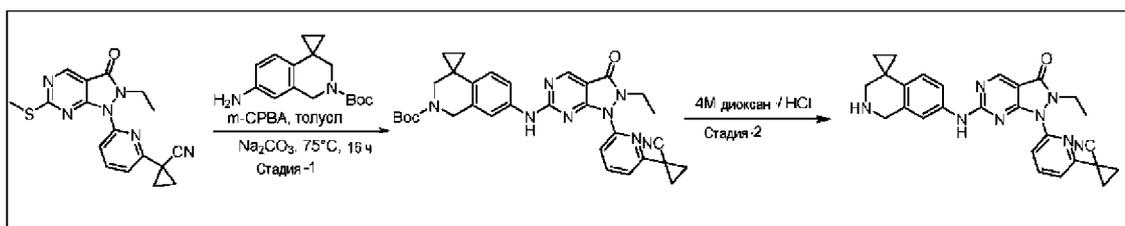


Стадия-1: Синтез трет-бутил 6-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (125 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (172 мг, 0,7 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-1,1-диметил-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (107 мг, 0,39 ммоль, 1,1 экв.) и Na_2CO_3 (149 мг, 1,4 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения (110 мг, 54,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 581,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-(6-(1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: Трет-бутил 6-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (110 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (2 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (2 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, растворитель выпаривали, растирали с диэтиловым эфиром (3x5 мл) и сушили с получением желаемого соединения (76 мг, 83,3%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 481,5 ($\text{M}+1$)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (шир. с, 1H) 9,62 (шир. с, 2H) 8,77-8,94 (с, 1H) 8,17 (т, J=7,8 Гц, 1H) 7,91 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,68 (шир. с, 1H) 7,45-7,56 (м, 2H) 7,36 (д, J=8,7 Гц, 1H) 3,98 (кв, J=6,8 Гц, 2H) 3,40 (шир. с, 2H) 3,04 (т, J=6,1 Гц, 2H) 1,81-1,93 (м, 2H) 1,58-1,77 (м, 8H) 0,97 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример S-28: Синтез 1-(6-(6-(2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-иламино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (соединение No. 1.42)

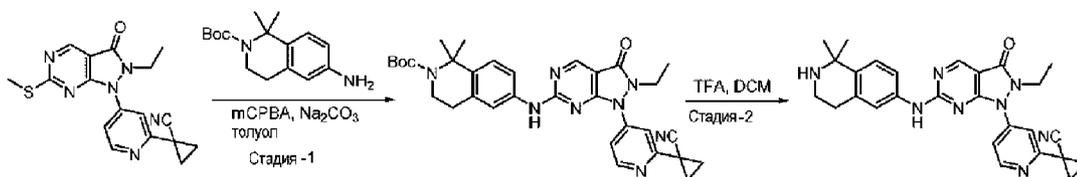


Стадия-1: Синтез трет-бутил 7'-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (125 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли m-CPBA (172 мг, 0,7 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 7'-амино-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'H)-карбоксилат (106 мг, 0,39 ммоль, 1,1 экв.) и Na_2CO_3 (149 мг, 1,4 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc

(50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением желаемого соединения, (90 мг, 44,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: 579,2 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(6-(6-(2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-7'-иламино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила: Трет-бутил 7'-(1-(6-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохинолин]-2'(3'H)-карбоксилат (90 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 M-HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, растирали с диэтиловым эфиром (3x5 мл) и сушили с получением желаемого соединения (31 мг, 40,5%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: 479,5 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,34 (шир. с, 1H) 9,36 (шир. с, 2H) 8,88 (с, 1H) 8,16 (т, J=7,9 Гц, 1H) 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H) 7,67 (шир. с, 1H) 7,45-7,56 (м, 2H) 6,84 (д, J=8,7 Гц, 1H) 4,37 (шир. с, 2H) 3,89-4,03 (м, 2H) 3,26 (шир. с, 2H) 1,77-1,92 (м, 2H) 1,60-1,76 (м, 2H) 1,09 (д, J=4,4 Гц, 4H) 0,97 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Пример S-29: Синтез 1-(4-(6-((1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (соединение No. 1.63)

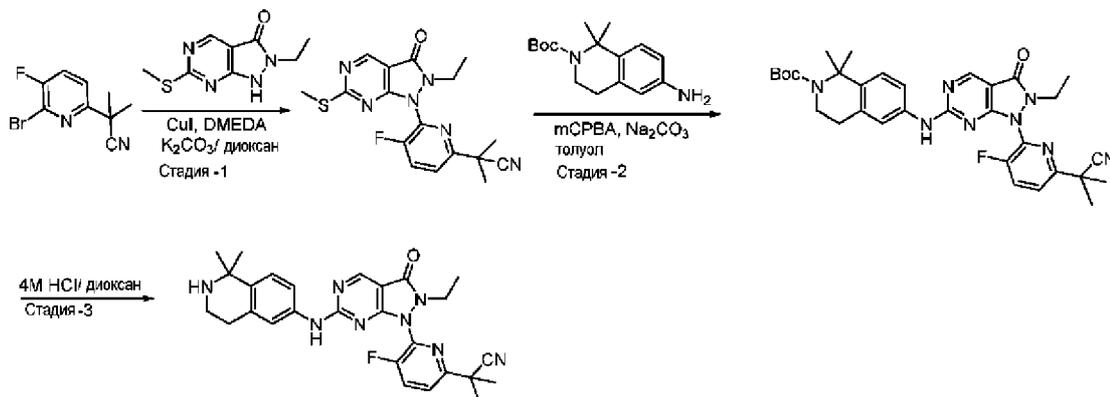


Стадия-1: Синтез трет-бутил 6-((1-(2-(1-цианоциклопропил)пиридин-4-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 1-(4-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли m-CPBA (126 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли трет-бутил 6-амино-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (78,4 мг, 0,28 mol, 1,0 экв.) и Na₂CO₃ (120 мг, 1,13 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с

помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 42,5%). LCMS: 581,69 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез 1-(4-(6-((1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила: трет-бутил 6-((1-(2-(1-цианоциклопропил)пиридин-4-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (70 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем добавляли по каплям TFA (0,5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 6,3%). LCMS: 481,58 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,43 (шир. с, 1H) 8,84-8,95 (м, 1H) 8,69 (д, J=5,2 Гц, 1H) 7,48-7,67 (м, 4H) 7,37 (д, J=8,7 Гц, 1H) 3,70-3,86 (м, 2H) 3,39 (шир. с, 2H), 2,97 (шир. с, 2H) 1,70-1,95 (м, 4H), 1,61 (с, 6H), 0,98 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример S-30: Синтез 2-(6-(6-(1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (соединение No. 1.335)



Стадия-1: Синтез 2-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила: К перемешиваемому раствору 2-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (300 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) и 2-этил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (259 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в (10 мл) диоксана добавляли карбонат калия (341,2 мг, 2,46 ммоль, 2,0 экв.) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин с последующим добавлением йодида меди (47 мг, 0,24 ммоль, 0,2 экв.) и N, N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,05 мл, 0,49 ммоль, 0,4 экв.) и снова продували азотом в течение 10 мин, перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в

заголовке соединения (106 мг, 23,1%). LCMS: 372,4 (M+1)⁺.

Стадия-2: Синтез трет-бутил 6-((1-(6-(2-цианопропан-2-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата: К перемешиваемому раствору 2-(6-(2-этил-6-(метилтио)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (106 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в (3,0 мл) толуоле добавляли m-CPBA (126,4 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли трет-бутил 6-амино-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (79 мг, 0,28 ммоль, 1,05 экв.) и Na₂CO₃ (120 мг, 1,13 ммоль, 4,0 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель 100-200 меш; элюирование 0-50% EtOAc в гексане] с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 23,4%). LCMS: 600,7 (M+1)⁺.

Стадия-3: Синтез 2-(6-(6-(1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпропаннитрила: трет-бутил 6-((1-(6-(2-цианопропан-2-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)-2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1,1-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (40 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли по каплям 4,0 М HCl в диоксане (1 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 60,5%). LCMS: 501,5 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,24 (шир. с, 1H) 8,87 (с, 1H) 8,26 (шир. с, 1H) 8,13-8,24 (м, 2H) 8,09 (д, J=6,1Гц, 1H) 7,51 (шир. с, 1H) 7,45 (д, J=8,3Гц, 1H) 7,27 (д, J=8,7 Гц, 1H) 3,95-4,09 (м, 2H) 3,10 (шир. с, 2H) 2,77 (шир. с, 2H) 1,76 (с, 6H) 1,43 (с, 6H) 0,98 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Соединения, раскрытые в настоящем документе, получают согласно экспериментальным деталям, приведенным в примерах S1-S30 и схемах 1-5, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов.

Биологические примеры

Пример В1. Определение IC₅₀ WEE1

Значения IC₅₀ соединений против фермента киназы WEE1 определяли с помощью анализа LanthaScreen™ Terbium Labeled TR-FRET. Анализы киназ проводили в 1X киназном буфере (#PV6135, Invitrogen, Life Technologies Grand Island, NY), где общий реакционный объем составлял 10 мкл в малообъемных 384-луночных планшетах (#4511, Corning). Последовательно разведенные соединения (3-кратные) инкубировали с ферментом WEE1 (1 нМ) (#PR7373A, Invitrogen, Life Technologies, Grand Island, NY) в

течение 10 мин; добавляли смесь АТФ (10 мкМ) (#A1852, Sigma, St. Louis, MO) и флуоресцентного-PolyGT субстрата (200 нМ) (#PV3610, Invitrogen, Life Technologies Grand Island, NY) и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 час добавляли 10 мкл стоп-раствора, содержащего меченные тербием антитела (4 нМ) (#PV3529, Invitrogen, Life Technologies Grand Island, NY) и EDTA (#E5134, Sigma, St. Louis, MO) (20 мМ) в буфере для разведения TR-FRET (# PV3574, Invitrogen, Life Technologies Grand Island, NY). Показания снимали на планшете-ридере Synergy Neo (BioTek, Winooski, VT) при однократном возбуждении 340 нм и двойном излучении при 495 нм и 520 нм соответственно.

% Активности исследуемых образцов рассчитывали как $(\text{Образец} - \text{Min}) * 100 / (\text{Max} - \text{Min})$. [Max: Контроль DMSO, полная реакция с ферментом и DMSO и Min: Без ферментов и DMSO]. Процент ингибирования (100-% активности) адаптировали к «четырёхпараметрической логистической модели» в XLfit для определения значений IC₅₀. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Соединение No.	Wee1 IC ₅₀ (мкМ)
1.1	0,006
1.2	0,036
1.4	0,013
1.5	0,005
1.32	0,008
1.37	0,013
1.38	0,004
1.39	0,001
1.40	0,004
1.42	0,001
1.43	0,009
1.44	0,003
1.45	0,010
1.63	0,018
1.67	0,015
1.86	0,002
1.91	0,003
1.188	0,027
1.249	0,016

1.250	0,008
1.251	0,007
1.254	0,140
1.261	0,009
1.262	0,008
1.321	0,013
1.322	0,007
1.335	0,005
1.349	0,384
1.464	0,049
1.465	0,045

Пример В2. Определение IC₅₀ РКМЫТ1

Ингибирование активности киназы РКМЫТ1 тестируемыми соединениями измеряли с помощью анализа HotSpot Kinase Assay в Reaction Biology Corporation (Malvern, PA). Кратко, субстрат основного белка миелина получали в реакционном буфере (20 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,01% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ DTT, 1% DMSO). Киназу РКМЫТ1 вводили в раствор субстрата и осторожно перемешивали. Тестируемые соединения в 100% DMSO добавляли в реакционную смесь киназы с помощью акустической технологии дозирования (Echo550; диапазон нанолитров) и инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре. ³³P-АТФ вводили в реакционную смесь, чтобы инициировать реакцию. Реакции проводили при 10 мкМ АТФ. После 2 часов инкубации при комнатной температуре киназную активность определяли методом связывания на фильтре P81. Соединения тестировали в 10-дозном режиме IC₅₀ с 3-кратным серийным разведением. Модель нелинейной регрессии с сигмоидальным дозозависимым эффектом и переменным наклоном в GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) использовали для расчета значения IC₅₀ отдельных тестируемых соединений. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соединение No.	РКМЫТ1 IC ₅₀ (мкМ)
1.1	6,57
1.2	10,2
1.4	17,8
1.5	5,5
1.32	0,767
1.37	0,691
1.38	0,223

1.40	0,121
1.43	5,63
1.44	1,17
1.45	1,54
1.67	2,9
1.86	4,2
1.91	6,92
1.188	2,24
1.249	20,1
1.250	13,5
1.251	6,69
1.254	3,56
1.261	4,54
1.262	16,8
1.321	11,2
1.322	7,49
1.349	19,9
1.464	28,8
1.465	> 30

Пример В3. Определение эффективности соединений в анализе цитотоксичности в клеточной линии A427

A427 (НТВ-53; АТСС), линию эпителиальных клеток легкого, высевали в среду (MEM, 41090101; Gibco) при количестве клеток 1500 клеток на 100 мкл на лунку в 96-луночный планшет edge (167425; ThermoFisher). Клеткам давали расти при 37°C в течение 24 ч в среде 5% CO₂ (условия культивирования) в инкубаторе Nuairе (humidified). Последовательно разведенные тестируемые соединения (100 мкл) в пределах желаемых диапазонов тестируемых концентраций добавляли в культуральный планшет, и клетки дополнительно инкубировали в условиях культивирования в течение 72 ч. Эксперимент заканчивали в указанное время инкубации, заменяя среду 100 мкл 1 мМ резазурина (R7017; Sigma), приготовленного в культуральной среде, и планшеты дополнительно инкубировали в условиях культивирования в течение 4-6 ч. Флуоресценцию регистрировали с использованием мультимодального планшет-ридера (Biotek Synergy Neo) при длине волны возбуждения 535 нм и длине волны испускания 590 нм для получения относительных единиц флуоресценции. Данные анализировали следующим образом: значение фоновой флуоресценции (холостая проба, содержащая только среду) вычитали из каждого считывания и нормализовали с контролем растворителем (клетки,

обработанные DMSO), для получения процента выживаемости/пролиферации. Процент выживаемости вычитали из 100 для получения процента ингибирования пролиферации, который использовали для расчета значений IC_{50} . Эффективность соединений в других клеточных линиях (таких как A549, AsPc-1, Ранс 10.05, A172, U-87MG) можно определить аналогичным образом. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Соединение No.	A427 IC_{50} (мкМ)
1.1	3,740
1.2	3,410
1.4	1,410
1.5	7,599
1.32	0,870
1.37	0,660
1.38	0,401
1.39	0,510
1.40	0,440
1.42	0,255
1.43	1,478
1.44	0,892
1.45	2,179
1.63	17,160
1.67	2,575
1.86	0,685
1.91	0,565
1.188	2,171
1.249	0,592
1.250	2,690
1.251	12,355
1.254	0,765
1.261	0,900
1.262	1,455
1.321	3,537
1.322	2,281
1.335	4,733

1.349	0,490
1.464	24,621
1.465	>30

Пример В4. Определение эффективности соединений в анализе пролиферации клеток в выбранных линиях раковых клеток и клеточных ФД эффектов.

Эффекты тестируемых соединений изучали на дополнительных клеточных линиях с различными гистотипами, таких как колоректальная аденокарцинома LoVo, крупноклеточный рак легкого NCI-H460, колоректальный рак HCT-116 и клетки рака яичника A2780. Раковые клетки собирали в течение периода логарифмического роста и подсчитывали. Концентрации клеток доводили до подходящего количества с помощью подходящей среды, и 90 мкл клеточных суспензий добавляли в 96-луночные планшеты. После посева клеток планшеты осторожно встряхивали для равномерного распределения клеток и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в день 1.

Клетки обрабатывают тестируемыми соединениями в 9 концентрациях в пределах желаемого диапазона концентраций (например, 1,5 нМ - 10 мкМ) на 2 день путем последовательного разбавления исходного раствора тестируемого соединения (10 мМ в DMSO) культуральной средой. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью Cell Titer-Glo® в соответствии с рекомендациями Promega (Cat. No.: G7572, Promega) как правило, через 72 часа после обработки.

Данные о жизнеспособности клеток наносили на график с помощью GraphPad Prism (version 5, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Кроме того, модель нелинейной регрессии с сигмоидальным дозозависимым эффектом и переменным наклоном в GraphPad Prism использовали для расчета значения IC₅₀ отдельных тестируемых соединений.

Тестируемые соединения могут быть изучены на тех же и/или других линиях раковых клеток с различной чувствительностью к описываемым соединениям, ингибирующим Wee1, с использованием аналогичных методов пролиферации с возможными вариациями плотности посева клеток и/или продолжительности инкубации.

Пример В5. Определение эффективности соединений с помощью анализа клеточных ФД эффектов.

Фосфо-CDC2 и γ -H2AX представляют собой два клинически значимых биомаркера, связанных с ингибированием Wee1. Сообщалось, что фосфорилирование CDC2Y15 в клетках отменяется ингибиторами Wee1 (Gavory G et al., Almac Discovery, AACR poster, 2016). γ -H2AX, маркер двухцепочечных разрывов ДНК, активировался обработкой Wee1 в линиях клеток, чувствительных к Wee1 (Guertin AD et al., Molecular Cancer Therapeutics, 2013). Эффекты выбранных тестируемых соединений на pCDC2 и γ -H2AX оценивали в выбранных линиях раковых клеток после 24 или 48 часов обработки с использованием методов вестерн-блоттинга с селективными антителами (Guertin AD et al., Molecular Cancer Therapeutics, 2013).

Изменения уровней фосфо-CDC2 после обработки клеток тестируемыми соединениями оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Клетки A427 или клетки AsPC-1 помещали в 6-луночные планшеты и культивировали в течение 24 часов до приблизительно 80-90% конфлюэнтности. Среду заменяли, и клетки обрабатывали контролем растворителем или тестируемым соединением в нескольких различных концентрациях. После инкубации обработанных клеток в условиях культивирования клеток в течение определенного времени (например, 24 часа) клетки промывали ледяным PBS и лизировали в буфере для лизиса клеток 1X, содержащем ингибиторы протеаз и ингибиторы фосфатаз. Клетки соскребали с планшета скребком для клеток после непродолжительной инкубации на льду и переносили в центрифужную пробирку, а затем подвергали трем циклам замораживания-оттаивания в жидком азоте и водяной бане при 37°C для дальнейшего лизиса. Лизаты центрифугировали для осаждения клеточного дебриса (используя, например, 10 мин центрифугирование 2000 x g при 4°C), и супернатанты переносили в свежие пробирки на льду. Концентрации белка в образцах оценивали методом Брэдфорда или аналогичным методом. ELISA осуществляли с помощью набора PathScan® Phospho-CDC2 (Tyr15) Sandwich ELISA (Cat. #7176, Cell Signaling Technology, Danvers, MA) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Соединение No.	A427 фосфо-CDC2 IC ₅₀ (мкМ)	AsPC-1 фосфо-CDC2 IC ₅₀ (мкМ)
1.1	0,339	ND
1.2	0,952	ND
1.4	0,414	ND
1.38	0,176	ND
1.43	0,320	ND
1.45	0,066	0,285
1.249	0,230	ND

ND: не определено

Изменения уровней фосфо-CDC2 альтернативно или дополнительно анализировали с помощью вестерн-блоттинга образцов с использованием первичных антител к фосфо-CDC2, таких как фосфо-CDC2 Tyr15 (10A11) кроличье mAb (Cat. #4539, Cell Signaling Technology) или кроличье поликлональное анти-CDK1 (phospho Y15) антитело (Cat. #ab47594, Abcam, Cambridge, United Kingdom).

Пример В6. Оценка тестируемого соединения на мышинных моделях ксенотрансплантата

Для изучения противоопухолевой активности тестируемого соединения *in vivo* (в качестве единственного средства и в комбинации с другими средствами, такими как

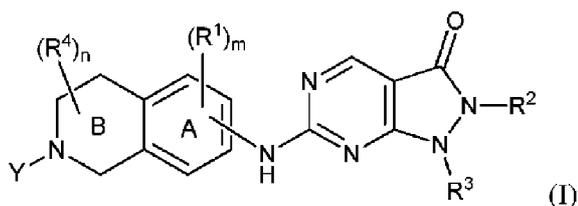
гемцитабин, наб-паклитаксел и темозомид) эксперименты по росту опухоли проводили на ксенотрансплантатной модели клеточной линии и/или модели PDX. Линию клеток выбирали на основе исследований *in vitro*, описанных выше. Используемая модель PDX основана на опухоли, взятой непосредственно у пациента, например, с аденокарциномой протоков поджелудочной железы (PDAC) или глиобластомой.

Клетки или часть опухоли имплантировали подкожно в бока безтимусных мышей и давали им расти, пока размер опухоли не достигнет 200 мм³. Опухоли измеряли с использованием штангенциркуля и объем опухоли рассчитывали по формуле: Объем опухоли = $(a \times b^2/2)$, где 'b' представляет собой наименьший диаметр и 'a' представляет собой наибольший диаметр. Как только образовавшиеся опухоли достигали примерно 200 мм³, мышей разделяли на группы лечения. Группы лечения включали, например: контроль растворителем, гемцитабин+наб-паклитаксел, только тестируемое соединение, гемцитабин+наб-паклитаксел+тестируемое соединение, по 10 мышей на группу. Группы лечения являются альтернативными, например: контроль растворителем, темозоломид, только тестируемое соединение, темозоломид+тестируемое соединение. Точные группы лечения, дозу лекарственного средства и схему введения доз определяли специально для каждого исследования в соответствии с обычной практикой. Рост опухоли наблюдали и регистрировали объем с регулярными интервалами. Когда индивидуальная опухоль каждой мыши достигала приблизительной конечной точки (объем опухоли >1500 мм³), мышей умерщвляли с регулируемым CO₂. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали путем сравнения измерений опухоли в контрольной группе с другими исследуемыми группами после достижения заранее определенной конечной точки в контрольной группе. В качестве альтернативы клетки имплантировали ортотопически и измеряли общую выживаемость.

Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера для ясности понимания, для специалистов в данной области очевидно, что определенные незначительные изменения и модификации будут осуществлены с учетом вышеизложенной идеи. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничение объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его соль, где:

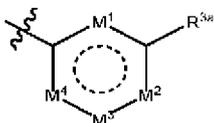
Y представляет собой водород или R⁴;

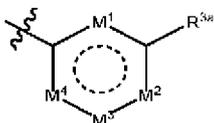
m имеет значение 0, 1, 2 или 3;

n имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

R¹ независимо представляет собой F, Cl или метил;

R² представляет собой C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил или -(C₁-C₃ алкилен)CF₃;



R³ представляет собой , где:



указывает на ароматическое кольцо;

M¹ представляет собой CH, CR^{3b} или N;

M² представляет собой CH, CR^{3b}, N, или отсутствует;

M³ представляет собой CH, CR^{3b}, N, O или S;

M⁴ представляет собой CH, CR^{3b}, N, O или S,

при условии, что:

(1) когда M⁴ представляет собой O или S и M² отсутствует, тогда M³ представляет собой CH, CR^{3b} или N, и

(2) когда M³ представляет собой O или S и M² отсутствует, тогда M⁴ представляет собой CH, CR^{3b} или N;

R^{3a} представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкилом или -CN, или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH или -CN, при условии, что когда R^{3a} представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OH или -CN, тогда по меньшей мере один из M¹, M², M³ и M⁴ представляет собой CR^{3b};

R^{3b} представляет собой галоген или -CN;

каждый R⁴ независимо представляет собой оксо, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, галоген, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -CN, -Si(C₁-C₆ алкил)₃, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷C(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁷, -NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, C₃-C₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, -(C₁-C₃ алкилен)CN, -(C₁-C₃ алкилен)OR¹⁷, -(C₁-C₃ алкилен)NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₃ алкилен)CF₃, -(C₁-C₃ алкилен)C(O)R¹⁷, -(C₁-C₃ алкилен)C(O)NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₃ алкилен)NR¹⁷C(O)R¹⁸, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)₂R¹⁷, -(C₁-C₃

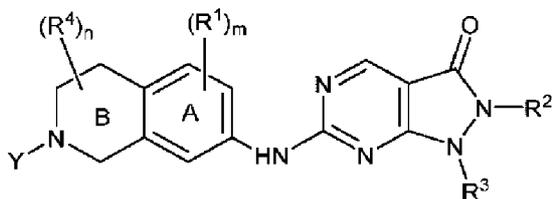
алкилен)NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, -(C₁-C₃ алкилен)(C₃-C₆ циклоалкил) или -(C₁-C₃ алкилен)(3-6-членный гетероцикл), где каждый R⁴ независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ или -C(O)R¹⁹,

или два R⁴, когда они связаны с одним и тем же углеродом, взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещен R¹⁹; и

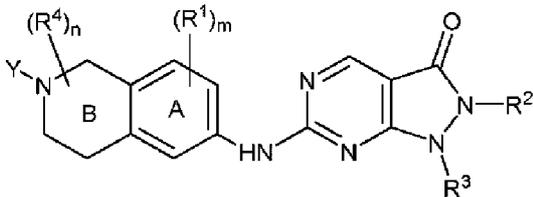
каждый R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ независимо представляет собой водород, C₃-C₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл или C₁-C₆ алкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, оксо, или -ОН,

или R¹⁷ и R¹⁸, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо или -ОН.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где соединение имеет формулу (II):



3. Соединение по п. 1 или его соль, где соединение имеет формулу (III):



4. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где R² представляет собой C₁-C₆ алкил.

5. Соединение по п. 4 или его соль, где R² представляет собой изопропил или этил.

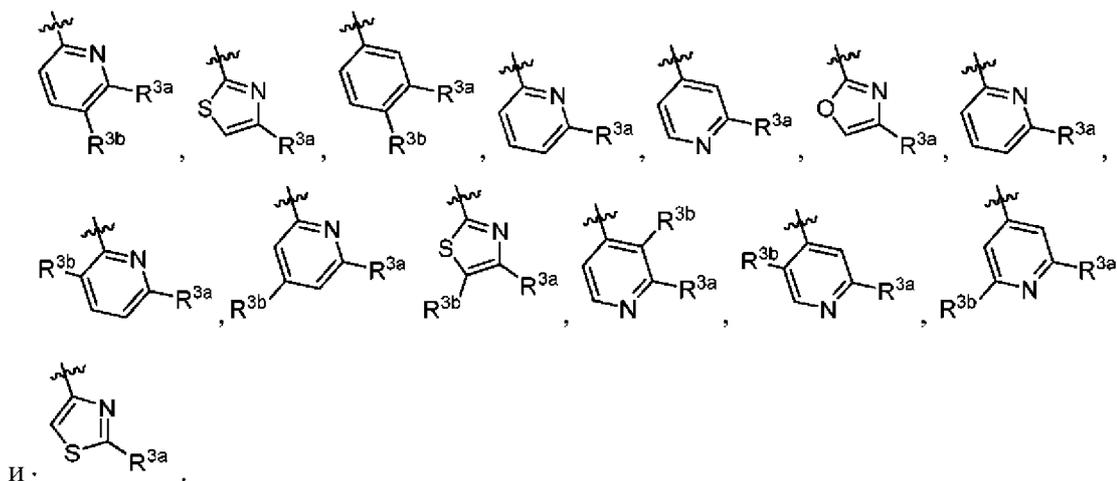
6. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где R² представляет собой C₃-C₆ циклоалкил.

7. Соединение по п. 6 или его соль, где R² представляет собой циклопропил.

8. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его соль, где R² представляет собой -(C₁-C₃ алкилен)CF₃.

9. Соединение по п. 8 или его соль, где R² представляет собой -CH₂CF₃.

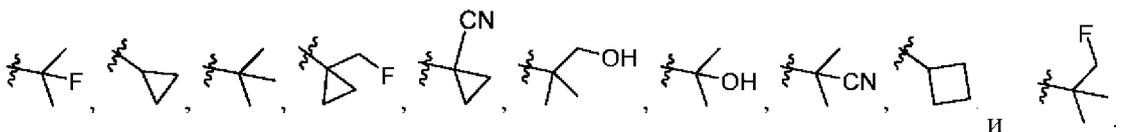
10. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его соль, где R³ выбран из группы, состоящей из:



11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его соль, где R^{3a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 галогеналкилом или $-CN$.

12. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его соль, где R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OH$ или $-CN$.

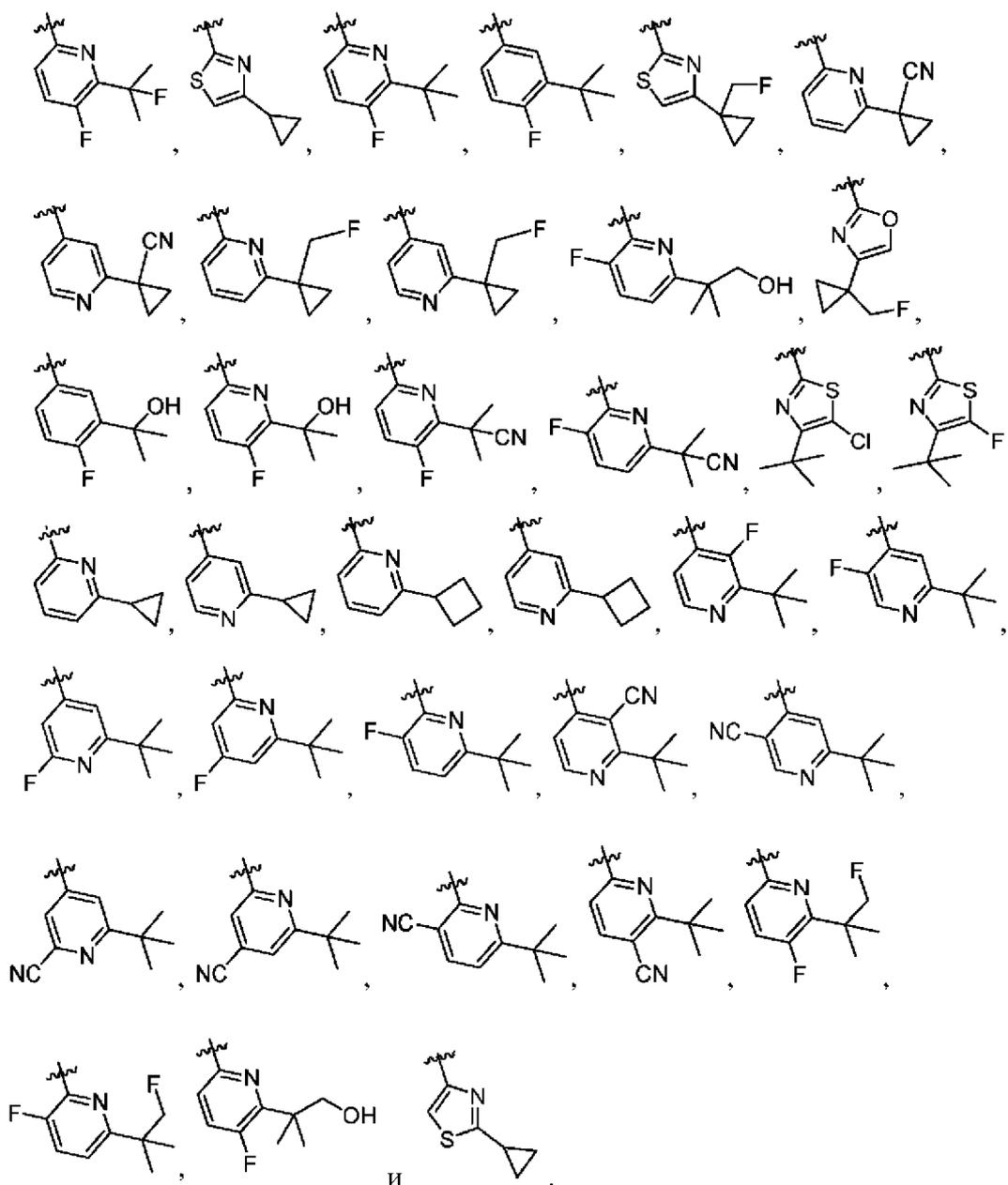
13. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его соль, где R^{3a} выбран из группы, состоящей из:



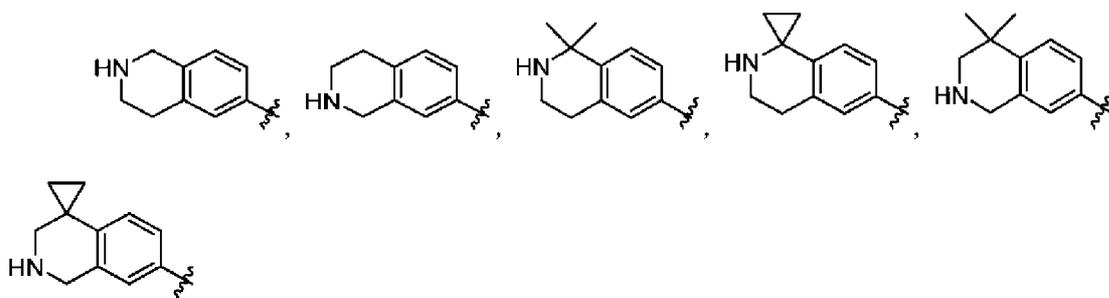
14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его соль, где R^{3b} представляет собой галоген.

15. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его соль, где R^{3b} представляет собой $-CN$.

16. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из:



17. Соединение по любому из п.п. 1-16 или его соль, где m имеет значение 0.
18. Соединение по любому из п.п. 1-16 или его соль, где m имеет значение 1.
19. Соединение по любому из п.п. 1-18 или его соль, где Y представляет собой водород.
20. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его соль, где n имеет значение 0.
21. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его соль, где n имеет значение 1.
22. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его соль, где n имеет значение 2.
23. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его соль, где каждый R^4 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, или два R^4 , когда они связаны с одним и тем же углеродом, взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил.
24. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его соль, где кольцо А, кольцо В, R^1 и R^4 , взятые вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы, состоящей из:



и

25. Соединение или его соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в Таблице 1.

26. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения из Таблицы 1.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-25 или его соли.

29. Способ по п. 28, дополнительно включающий проведение лучевой терапии индивидууму.

30. Способ по п. 28 или 29, дополнительно включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества дополнительного терапевтического средства.

31. Способ по п. 30, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство для иммунотерапии рака или химиотерапевтическое средство.

32. Способ по п. 30 или 31, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ДНК-алкилирующее средство, химиотерапевтическое средство на основе платины, ингибитор киназы или ингибитор пути репарации повреждений ДНК (DDR).

33. Способ по любому из п.п. 28-32, где рак содержит мутацию гена TP53.

34. Способ по любому из п.п. 28-33, включающий выбор индивидуума для лечения на основании (i) наличия одной или нескольких мутаций в гене TP53 при раке или (ii) экспрессии мутантного p53 при раке.

35. Способ супрессии контрольной точки G₂-M в клетке, включающий введение соединения по любому из п.п. 1-25 или его соли в клетку.

36. Способ индукции преждевременного митоза в клетке, включающий введение соединения по любому из п.п. 1-25 или его соли в клетку.

37. Способ индукции апоптоза в клетке, включающий введение соединения по любому из п.п. 1-25 или его соли в клетку.

38. Способ ингибирования Wee1 в клетке, включающий введение соединения по любому из п.п. 1-25 или его соли в клетку.

39. Способ ингибирования Wee1, включающий приведение в контакт Wee1 с соединением по любому из п.п. 1-25 или его солью.

40. Способ по п. 39, где ингибитор связывается с Wee1 с IC_{50} менее 1 мкМ согласно киназному анализу.
41. Применение соединения по любому из п.п. 1-25 или его соли в получении лекарственного средства для лечения рака.
42. Набор, содержащий соединение по любому из п.п. 1-25 или его соль.