

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390696** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки
2021.08.25

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ПРОТООНКОГЕННОГО БЕЛКА СЕМЕЙСТВА Мус**

(31) **63/070,753; 63/070,762**

(32) **2020.08.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/047489**

(87) **WO 2022/046861 2022.03.03**

(71) Заявитель:
НАЛО ТЕРАПЬЮТИКС (US)

(72) Изобретатель:

**Гринли Уилльям, Шаттлворт Стефен
Дж., Уилсон Кит (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения и композиции, обладающие эффективностью при модулировании белков семейства Мус. Такие соединения и композиции можно использовать для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак, или для лечения заболеваний, при которых желательно модулировать белки семейства Мус. Также в настоящем документе описаны способы применения указанных соединений и композиций.

A1

202390696

202390696

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577519EA/019

МОДУЛЯТОРЫ ПРОТООНКОГЕННОГО БЕЛКА СЕМЕЙСТВА МУС

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет предварительных заявок на патент США №№ 63/070,753, поданной 26 августа 2020, и 63/070,762, поданной 26 августа 2020, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Семейство протоонкогенов МУС состоит из трех членов: С-МУС, МУСN и МУСL. Эти онкогены кодируют онкобелки с-Мус, N-Мус и L-Мус, соответственно, которые принадлежат к семейству «факторов супер-транскрипции», регулирующих транскрипцию более 15% всего генома. Недавние исследования на мышах позволяют предположить, что регуляция онкогенных белков Мус потенциально может привести к разработке противораковых терапевтических агентов, поскольку было продемонстрировано, что даже временная инактивация Мус вызывает регрессию опухоли. Однако разработка лекарственных средств и терапевтических агентов, которые прямо таргетируют белки Мус, столкнулась с двумя основными проблемами. Во-первых, у белков Мус отсутствует четко определенный активный сайт для связывания малых молекул, что создает проблемы для функциональной модуляции или ингибирования их активности. Во-вторых, белки Мус преимущественно расположены в ядрах клеток, и таргетирование ядерных белков Мус антителами может быть технически сложным. Эти проблемы породили стратегии косвенной регуляции белков Мус.

[0003] Например, амплификация и сверхэкспрессия N-Мус может привести к онкогенезу. Избыток N-Мус связан со множеством опухолей, например, нейроblastомами. МУСN также может быть активирован в опухолях посредством соматической мутации.

[0004] С-Мус также может конститутивно экспрессироваться при различных видах рака, таких как рак шейки матки, толстой кишки, молочной железы, легких и желудка. Такая конститутивная экспрессия может приводить к повышенной экспрессии других генов, вовлеченных в клеточную пролиферацию.

[0005] Амплификация, например, гена N-Мус у пациентов часто приводит к плохим для состояния здоровья исходам. Однако стратегии прямой модуляции белков Мус остаются труднодостижимыми, т.к. белки Мус не являются легкими мишенями.

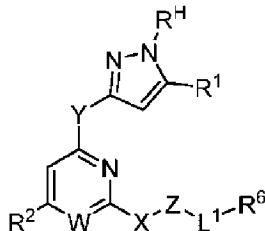
[0006] Следовательно, существует постоянная потребность в низкомолекулярных терапевтических модуляторах белков Мус для лечения различных недугов, заболеваний и нарушений, например рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем описании предложены соединения и композиции, которые можно использовать в качестве модуляторов белка Мус, и способы их применения. Кроме

того, в настоящем описании рассматривается применение описанных соединений и композиций в качестве прямых модуляторов белков Мус при лечении пролиферативных заболеваний, таких как рак, или при лечении заболеваний, при которых желательна модуляция белков семейства Мус.

[0008] Например, в настоящем описании предложено соединение **Формулы I**:



(Формула I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, NR^ACH_2 , $\text{NR}^A\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

R^H выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, -C(O)-C₁₋₃алкила и C(O)-O-C₁₋₃алкила;

L¹ выбран из группы, состоящей из -NR^A-C(O)-, -CHR^L-NR^A-C(O)-, -NR^A-C(O)-CHR^L-, -C(O)-NR^A-, -CHR^L-C(O)-NR^A-, -C(O)-NR^A-CH₂-, -S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-, -CHR^L-NR^A-S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-CHR^L-, -S(O)_w-NR^A-, -CH₂-S(O)_w-NR^A-, -S(O)_w-NR^A-CHR^L-, -CHR^L-C(O)-, -C(O)- и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z представляет собой 4-10-членный гетероцикл, имеющий по меньшей мере один азот, где азот связан с L¹, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH, -C(O)-O-C₁₋₄алкил и оксо;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁-C₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃-C₇ циклоалкила и гетероциклила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C₁-залкилен-фенила, C₁-залкилен-гетероарила, -C(O)-гетероарила, фенокси и H; где R⁶ может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁-

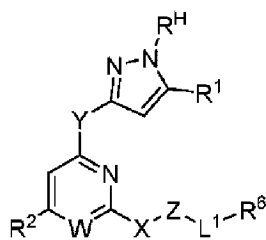
алкила, (где w равен 0, 1 или 2), C_{3-6} -циклоалкила и гетероциклила; где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галоген, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R'$, $-C(O)-NR'R'$, $-S(O)_w-NR'R'$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R'$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R'$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

[0009] Также в настоящем документе описаны соединения **Формулы Iaa**:



Формула Iaa

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, CH_2 , $C(CH_3)_2$, CF_2 , $C(CH_2)_2$, NR^ACH_2 , $NR^AC(O)$ и C(O);

Y выбран из группы, состоящей из NH, N- CH_3 , O, S, CH_2 , CF_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$ и $C(CH_2CH_2)$;

R^H выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $-C(O)-C_{1-3}$ алкила и $C(O)-O-C_{1-3}$ алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из $-NR^A-C(O)-$, $-CHR^L-NR^A-C(O)-$, $-NR^A-C(O)-CHR^L-$, $-C(O)-NR^A-$, $-CHR^L-C(O)-NR^A-$, $-C(O)-NR^A-CH_2-$, $-S(O)_w-$, $-NR^A-S(O)_w-$, $-CHR^L-NR^A-$

$S(O)_w$ -, $-NR^A-S(O)_w$ - CHR^L -, $-S(O)_w-NR^A$ -, $-CH_2-S(O)_w-NR^A$ -, $-S(O)_w-NR^A$ - CHR^L -, $-CHR^L$ -
 $C(O)$ -, $-C(O)$ - и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z выбран из 6-10-членного спирогетероцикла, 6-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 6-10-членного мостикового циклогетероалкила, каждый из которых имеет по меньшей мере один азот, где азот связан с $L1$, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), $-C(O)OH$, $-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила и оксо;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, спиро C_5 - C_{10} бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H ; где C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C_1 - C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^2 выбран из группы, состоящей из H , F , $-C(O)-O$ -метила, $-C(O)OH$, $-O$ -метила, метила, C_3 - C_7 циклоалкила и гетероциклила;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C_{1-3} алкилен-фенила, C_{1-3} алкилен-гетероарила, $-C(O)$ -гетероарила, фенокси и H ; где R^6 может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P ;

R^A выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_4 алкила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $S(O)_w-C_{1-4}$ алкила, (где w равен 0, 1 или 2), C_3 - C_6 циклоалкила и гетероциклила; где C_1 - C_4 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этил (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

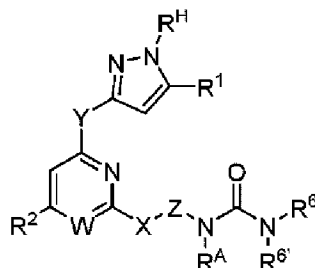
R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R'$, $-C(O)-NR'R'$, $-S(O)_w-NR'R'$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R'$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R'$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H , метила, этила,

гетероциклила (необязательно замещенного C₁₋₃алкилом или галогеном), фенила и C₃₋₆циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

[0010] В другом аспекте, в настоящем документе предложено соединение
Формулы III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A, O, S, CH₂, C(CH₃)₂, CF₂, C(CH₂)₂, NR^ACH₂, NR^AC(O) и C(O);

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

R^H выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, -C(O)-C₁₋₃алкила и C(O)-O-C₁₋₃алкила;

Z выбран из группы, состоящей из конденсированного бициклоалкила, C₃₋₇ моноциклического циклоалкила, C₅₋₉ мостикового циклоалкила и спиро C₅₋₁₀ бициклоалкила, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁₋₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH, -C(O)-O-C₁₋₄алкила и оксо;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, спиро C₅₋₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена и гетероарила; где C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁₋₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃₋₇ циклоалкила и гетероциклила;

R⁶ и R^{6'}, вместе с азотом, присоединенным к R⁶ и R^{6'}, образуют 4-8-членный моноциклический гетероциклил или 8-10-членный бициклический гетероциклил; где моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁₋

алкила (где w равен 0, 1 или 2), C_{3-6} -циклоалкила и гетероциклила; где C_{1-4} алкил и C_{3-6} циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R'$, $-C(O)-NR'R'$, $-S(O)_w-NR'R'$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R'$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R'$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

[0011] Фармацевтические композиции, содержащие описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или N-оксид, как описано в настоящем документе, например, описанная фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, стабилизаторов, наполнителей, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов и/или загустителей. Настоящее описание также предлагает способ производства соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида.

[0012] Также предложен способ модулирования количества и активности белка семейства Мус (*m.e.* C-Мус, N-Мус, L-Мус или Мус человека), например, активность белка семейства Мус можно модулировать в клетке путем контакта клетки с эффективным количеством соединения, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида.

[0013] В настоящем описании также предложен способ лечения заболевания, связанного с белками семейства Мус, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида, включая варианты в любых примерах, таблицах или чертежах. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек, и заболевание представляет собой

пролиферативное заболевание, такое как рак.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0014] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное описание.

[0015] Понятно, что приведенные в настоящем документе определения не являются взаимоисключающими. Соответственно, некоторые химические группы могут подпадать под определение более чем одного термина.

[0016] Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, присоединенной к кислороду (алкил-О-). Типовые алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, алкоксигруппы из 1-6 или 2-6 атомов углерода, называемые в настоящем документе C₁₋₆алкокси и C₂₋₆алкокси, соответственно. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, изопропокси, *n*-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси, 1,2-диметилбутокси и т.д.

[0017] Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду. Примеры алкильных групп включают, но не ограничены ими, углеводороды с прямой или разветвленной цепью из 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, называемые в настоящем описании C₁₋₆алкилом, C₁₋₄алкилом и C₁₋₃алкилом, соответственно. Примеры алкильных групп включают, но не ограничены ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и т.д.

[0018] Используемый в настоящем документе термин «алкенил» относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничены ими, линейную или разветвленную группу из 2-6 или 3-4 атомов углерода, называемую в настоящем документе C₂₋₆алкенил и C₃₋₄алкенил, соответственно. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничены ими, винил, аллил, бутенил, пентенил и т.д.

[0019] Используемый в настоящем документе термин «алкилен» относится к дирадикальной алкильной группе. Примеры включают метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 2-метилпропилен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), гексилен (-((CH₂)₆-) и подобные.

[0020] Используемый в настоящем документе термин «алкинил» относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничены ими, линейные или разветвленные группы из 2-6 или 3-6 атомов углерода,

обозначаемые в настоящем документе как C_{2-6} алкинил и C_{3-6} алкинил, соответственно. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничены ими, этинил, пропилил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил и т.д.

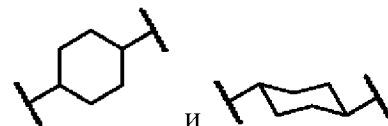
[0021] Используемые в настоящем документе термины «алкенил», «алкинилен», «арилен», «арилалкилен» и «алкиларилен» относятся к дирадикальным алкенильным, алкинильным, арильным, арилалкильным и алкиларильным группам, соответственно.

[0022] Используемый в настоящем документе термин «азидо» относится к группе $-N_3$.

[0023] Используемый в настоящем документе термин «карбоксил», «карбокси» или «карбоксилат» относится к $-CO_2H$ или его солям.

[0024] Используемый в настоящем документе термин «карбамоил» относится к группе NH_2CO- .

[0025] Используемые в настоящем документе термины «циклоалкил» или «карбоциклическая группа» относятся к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной группе, например, с 3-10, 3-6 или 4-6 атомами углерода, обозначаемой в настоящем документе как C_{3-10} циклоалкил или C_{4-6} циклоалкил, соответственно, и которые могут иметь моноциклические или бициклические кольцевые структуры, например, 4-9- или 4-6-членные насыщенные кольцевые структуры, включая мостиковые, конденсированные или спироциклические кольца. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, адамантанил, циклогексил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил, циклопропил и инданил.



[0026] Используемые в настоящем документе группы используются взаимозаменяемо и относятся к циклогексильной группе.

[0027] Используемые в настоящем документе термины «циано» и «карбонитрил» относятся к группе $-CN$.

[0028] Используемый в настоящем документе термин «формил» относится к группе $-C(O)H$.

[0029] Используемый в настоящем документе термин «гуанидино» относится к группе $-NHC(=NH)NH_2$.

[0030] Используемые в настоящем документе термины «гало» и «галоген» используются в обычном смысле для обозначения хлорного, бромного, фторного или йодного заместителя.

[0031] Используемые в настоящем документе термины «гидрокси» и «гидроксил» относятся к группе $-OH$.

[0032] Используемые в настоящем документе термины «гетероарил» или «гетероароматическая группа» относятся к моноциклической ароматической 5-6-членной кольцевой системе, содержащей один или несколько гетероатомов, например, от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Там, где это возможно, указанное

гетероарильное кольцо может быть связано с соседним радикалом через углерод или азот. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничены ими, фуран, тиофен, пиррол, тиазол, оксазол, изотиазол, изоксазол, имидазол, пиразол, триазол, пиридин или пиримидин и т.д.

[0033] Термины «гетероцикл» или «гетероциклическая группа» признаны в данной области техники и относятся, например, к насыщенным или частично ненасыщенным 4-10-членным моноциклическим или бициклическим кольцевым структурам, или, например, к 4-9- или 4-6-членным насыщенным кольцевым структурам, включая мостиковые, конденсированные или спироциклические кольца, кольцевые структуры которых включают от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Где возможно, гетероциклические кольца могут быть связаны с соседним радикалом через углерод или азот. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничены ими, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, оксетан, азетидин, тетрагидрофуран или дигидрофуран и т.д.

[0034] Используемый в настоящем документе термин «нитро» относится к группе NO_2 .

[0035] Используемый в настоящем документе термин «оксо» относится к группе $(=\text{O})$ или (O) .

[0036] Используемый в настоящем документе термин «изомеры» относится к соединениям, содержащим одинаковые количества и типы атомов или компонентов, но с разным структурным расположением и способностью атомов к связыванию.

[0037] Используемый в настоящем документе термин «таутомер» относится к одному из двух или нескольких структурных изомеров, которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую, и которые существуют в равновесии.

[0038] Соединения по настоящему описанию могут содержать один или несколько хиральных центров и, следовательно, существуют в виде стереоизомеров. Термин «стереоизомеры», используемый в настоящем документе, включает все энантиомеры или диастереомеры. Эти соединения могут быть обозначены символами «(+)», «(-)», «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода, но специалист в данной области техники поймет, что структура может неявно обозначать хиральный центр. Настоящее описание охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены «(±)» в номенклатуре, но специалист в данной области техники поймет, что структура может неявно обозначать хиральный центр.

[0039] Соединения по настоящему описанию могут содержать одну или несколько двойных связей и, следовательно, существуют в виде геометрических изомеров, возникающих в результате расположения заместителей вокруг двойной связи углерод-углерод. Символ обозначает связь, которая может быть одинарной, двойной или тройной связью, как описано в настоящем документе. Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод обозначаются как находящиеся в конфигурации «Z» или «E», где термины «Z» и

«E» используются в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, изображающие двойные связи, охватывают как «E», так и «Z» изомеры. Альтернативно, заместители вокруг двойной связи углерод-углерод могут обозначаться как «цис» или «транс», где «цис» представляет заместители на одной стороне двойной связи, и «транс» представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи.

[0040] Соединения по настоящему описанию могут содержать карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и, следовательно, существовать в виде геометрических изомеров, возникающих в результате расположения заместителей вокруг кольца. Заместители вокруг карбоциклического или гетероциклического кольца могут обозначаться как «цис» или «транс», где термин «цис» представляет заместители на одной стороне плоскости кольца, и термин «транс» представляет заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как по одну, так и по разные стороны плоскости кольца, обозначают как «цис/транс».

[0041] Индивидуальные энантиомеры и диастереомеры соединений по настоящему описанию могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих асимметричные или стереогенные центры, или путем приготовления рацемических смесей с последующими методами разделения, хорошо известными специалистам в данной области техники. Примерами этих способов разделения представлены (1) присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) образованием соли с использованием оптически активного разделяющего агента, (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на хиральных жидкостных хроматографических колонках или (4) кинетическим разделением с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси также можно разделить на составляющие их энантиомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая жидкостная хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективный синтез, химическая или ферментативная реакция, в которой один реагент образует неравную смесь стереоизомеров во время создания нового стереоцентра или во время трансформации ранее существовавшего, хорошо известны в данной области техники. Стереоселективные синтезы охватывают как энантио-, так и диастереоселективные превращения и могут включать использование хиральных вспомогательных веществ. Например, см. Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

[0042] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать как в сольватированной, так и в не сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные, и предполагается, что настоящее описание охватывает как сольватированные, так и не сольватированные формы. В одном

варианте осуществления, описанное соединение является аморфным. В одном варианте осуществления, описанное соединение представляет собой единственный полиморф. В другом варианте осуществления, описанное соединение представляет собой смесь полиморфов. В другом варианте осуществления, описанное соединение находится в кристаллической форме.

[0043] Настоящее описание также включает меченные изотопами соединения по описанию, которые идентичны тем, которые указаны в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему описанию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Например, соединение по настоящему описанию может иметь один или несколько атомов H, замещенных дейтерием.

[0044] Некоторые описанные соединения, меченные изотопами (*например*, соединения, меченные ^3H и ^{14}C), можно использовать в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Тритированный (*т.е.* ^3H) и углерод-14 (*т.е.* ^{14}C) представляют собой особенно предпочтительные изотопы из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (*т.е.* ^2H) могут давать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (*например*, увеличенного периода полужизни *in vivo* или снижения требований к дозировке) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Меченые изотопами соединения по настоящему описанию, как правило, могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые описаны в примерах в настоящем документе, путем замены реагента, не меченого изотопом, реагентом, меченым изотопом.

[0045] Используемые в настоящем документе указания единственного числа, должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в настоящем документе или явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе предназначено только для использования в качестве сокращенного метода ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, включая верхнюю и нижнюю границы диапазона, если в настоящем документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в спецификацию, как если бы оно было по-отдельности перечислено в настоящем документе. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или иллюстративного языка (*т. е.* «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено только для лучшего освещения вариантов осуществления и не налагает ограничения на объем формулы изобретения, если не указано иное.

[0046] В некоторых вариантах осуществления, где используется термин «примерно» перед количественным значением, настоящее описание также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Используемый в настоящем документе термин «примерно» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано или не предполагается иное. Если указана доля в отношении количества компонента или материала в композиции, долю следует понимать как массовую долю, если иное не указано или не следует из контекста.

[0047] Если указана молекулярная масса, а не абсолютное значение, например, полимера, то под молекулярной массой следует понимать среднюю молекулярную массу, если иное не указано или не следует из контекста.

[0048] Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока настоящее описание остается работоспособным. Более того, две или несколько стадий или действий могут выполняться одновременно.

[0049] В настоящем документе тире («-»), не находящееся между двумя буквами или символами, относится к точке связывания или присоединения заместителя. Например, $-\text{NH}_2$ присоединен через атом азота.

[0050] Используемые в настоящем документе термины «активный агент», «лекарственное средство», «фармакологически активный агент» и «активный фармацевтический ингредиент» используются взаимозаменяемо для обозначения соединения или композиции, которая при введении субъекту вызывает желаемый фармакологический или физиологический эффект местного или системного действия или того и другого.

[0051] Используемый в настоящем документе термин «пролекарство» относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением соединения или фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата соединения, описанного в настоящем документе. Трансформация может происходить различными механизмами (*m.e.* путем эстеразного, амидазного, фосфатазного, окислительного и/или восстановительного метаболизма) в различных местах (*m.e.* в просвете кишечника или при переходе в кишечник, кровь или печень).

[0052] Используемый в настоящем документе термин «модулятор» относится к соединению или композиции, которые повышают или снижают уровень мишени или функцию мишени, которая может представлять собой, но не ограничена ими, белок семейства Мус, такой как с- Мус, N-Мус, L-Мус и Мус человека.

[0053] Используемый в настоящем документе термин «биодеструктор» относится к соединению или композиции, которые уменьшают количество мишени или активность мишени. В некоторых вариантах осуществления, мишенью может быть, но не ограничена ими, белок семейства Мус, включающий с-Мус, N-Мус, L-Мус и Мус человека.

[0054] Используемый в настоящем документе термин «разложение» относится к способу или процессу, который снижает количество мишени или активность мишени. В

некоторых вариантах осуществления, мишенью может быть, но не ограничена ими, белок семейства Мус, включающий с-Мус, N-Мус, L-Мус и Мус человека.

[0055] Используемый в настоящем документе термин «белок семейства Мус» относится к любому из белков с-Мус, N-Мус или L-Мус, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления белок Мус представляет собой белок с-Мус. В некоторых вариантах осуществления белок Мус представляет собой белок N-Мус. В некоторых вариантах осуществления, белок Мус представляет собой белок L-Мус. В некоторых вариантах осуществления белок Мус представляет собой белок с-Мус человека. В некоторых вариантах осуществления белок Мус представляет собой белок N-Мус человека. В некоторых вариантах осуществления белок Мус представляет собой белок L-Мус человека. В некоторых вариантах осуществления белок семейства Мус представляет собой белок семейства Мус человека.

[0056] Используемые в настоящем документе термины «N-Мус» и «МусN» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к белку «родственному вирусному онкогену миелоцитоматоза V-Мус, полученному из нейробластомы» и включают дикий тип и мутантные формы белка. В некоторых вариантах осуществления МусN относится к белку, связанному с одной или несколькими записями базы данных Entrez Gen 4613, OMIM 164840, UniProt P04198 и RegSeq NP_005369.

[0057] Используемый в настоящем документе термин «с-Мус» относится к белку «вирусному онкогену миелоцитоматоза V-Мус» и включает дикий тип и мутантные формы белка. В некоторых вариантах осуществления, с-Мус относится к белку, связанному с одной или несколькими записями базы данных Entrez Gen 4609, OMIM 190080, UniProt P01106 и RegSeq NP_002458.

[0058] Используемый в настоящем документе термин «L-Мус» относится к белку «гомологу вирусного онкогена миелоцитоматоза V-Мус, полученному из карциномы легких» и включает дикий тип и мутантные формы белка. В некоторых вариантах осуществления L-Мус относится к белку, связанному с одной или несколькими записями базы данных Entrez Gen 4610, OMIM 164850, UniProt P12524 и RegSeq NP_001028253.

[0059] Термины «индивидуум», «хозяин», «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, включая, но не ограничиваясь ими, человека и приматов, не являющихся человеком, включая обезьян и человека; грызунов, включая крыс и мышей; крупного рогатого скота; лошадей; овец; кошачьих; псовых; и подобных. «Млекопитающее» означает представителя или представителей любого вида млекопитающих и включает, например, псовых, кошачьих, лошадей, крупного рогатого скота, овец, грызунов и т. д. и приматов, *т.е.* приматов, отличных от человека, и людей. Модели животных, отличных от человека, *т.е.* млекопитающих, приматов, отличных от человека, мышей, зайцеобразных и т.д., могут быть использованы для экспериментальных исследований.

[0060] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение» и подобные относятся к получению желаемого фармакологического и/или

физиологического эффекта, такого как уменьшение опухолевой массы. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полной или частичной профилактики заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. «Лечение», как используется в настоящем документе, охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (а) профилактику возникновения заболевания или симптома заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого еще не было диагностировано его наличие (*т. е.* включая заболевания, которые могут быть связаны или вызваны первичным заболеванием); (b) ингибирование заболевания, *т. е.* остановку его развития; и (с) облегчение заболевания, *т. е.* регрессию заболевания (*т. е.* уменьшение опухолевой нагрузки). В некоторых вариантах осуществления, определенные способы, описанные в настоящем документе, лечат рак, связанный с сигнальным путем белка семейства Мус, такого как с-Мус, N-Мус, L-Мус или Мус человека.

[0061] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, приемлемой для введения субъекту. Понятно, что такие соли с противоионами будут иметь приемлемую безопасность для млекопитающих при данной схеме дозирования. Такие соли также могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот и могут содержать органические и неорганические противоионы. Нейтральные формы соединений, описанных в настоящем документе, могут быть превращены в соответствующие солевые формы путем контакта соединения с основанием или кислотой и выделения полученных солей.

[0062] Примеры солей включают, но не ограничены ими: ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, fumarat, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и подобные.

[0063] Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему описанию, соединенные с подходящим катионом, таким как N^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W может представлять собой C_1 - C_8 алкильную группу) и подобные. Для терапевтического применения, соли соединений по настоящему описанию могут быть фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[0064] Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются

основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой те, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, *т.е.* соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь ими, малат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и памоат (*т.е.* 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

[0065] Соединения, включенные в настоящие композиции, которые являются кислыми по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

[0066] Соединения, включенные в настоящие композиции, которые включают основную или кислотную группу, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения по описанию могут содержать как кислотные, так и основные группы; например, одну амино и одну карбоксильную группу. В таком случае, соединение может существовать в виде кислотно-аддитивной соли, цвиттериона или основной соли.

[0067] Используемые в настоящем документе термины «определение», «измерение», «оценка» и «анализ» используются взаимозаменяемо и включают как количественные, так и качественные определения.

[0068] Используемая в настоящем документе фраза «сигнальный путь» относится к серии взаимодействий между клеточными компонентами, как внутриклеточными, так и внеклеточными, которые вызывают изменение одного или нескольких других компонентов в живом организме, что может вызвать последующее изменение дополнительного компонента. Необязательно, изменения, передаваемые одним сигнальным путем, могут распространяться на другие компоненты сигнального пути. Примеры клеточных компонентов включают, но не ограничены ими, белки, нуклеиновые кислоты, пептиды, липиды и малые молекулы.

[0069] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» используются взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, которое при введении млекопитающему или другому субъекту для лечения заболевания, состояния или нарушения является достаточным для влиять на такое лечение заболевания, состояния или нарушения. «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и от возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего

лечению.

[0070] Используемые в настоящем документе термины «фармацевтически приемлемый эксципиент», «фармацевтически приемлемый разбавитель», «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый адъювант» относятся к эксципиенту, разбавителю, носителю и адъюванту, которые можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, которые являются в целом безопасными, не токсичными и не нежелательными ни с биологической, ни с иной точек зрения, и включают эксципиенты, разбавители, носители и адъюванты, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для человека. Фраза «фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель, носитель и адъювант», используемая в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более чем один такой эксципиент, разбавитель, носитель и адъювант.

[0071] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, пригодную для введения субъекту, например, млекопитающему, особенно человеку. Как правило, «фармацевтическая композиция» является стерильной и свободной от примесей, способных вызвать нежелательную реакцию у субъекта (*m. e.* соединение(я) в фармацевтической композиции соответствует(ют) фармацевтической степени чистоты). Фармацевтические композиции могут быть разработаны для введения субъектам или пациентам, нуждающимся в этом, *с помощью* ряда различных путей введения, включая пероральный, буккальный, ректальный, парентеральный, внутривенный, интратрахеальный, внутримышечный, подкожный и подобные.

[0072] Как правило, ссылка на или изображение определенного элемента, такого как водород или H, подразумевает включение всех изотопов этого элемента. Например, если определено, что группа R включает водород или H, она также включает дейтерий и тритий. Таким образом, соединения, содержащие радиоизотопы, такие как тритий, ^{14}C , ^{32}P и ^{35}S , входят в объем настоящей технологии. Процедуры введения таких меток в соединения по настоящей технологии будут очевидны специалистам в данной области техники на основании приведенного в настоящем документе описания.

[0073] Если конкретно не указана конкретная стереохимия, подразумеваются все хиральные, диастереомерные и рацемические формы соединения. Таким образом, описанные в настоящем документе соединения включают обогащенные или разделенные оптические изомеры по любому или всем асимметричным атомам, как видно из изображений. Рацемические смеси (R)-энантиомеров и (S)-энантиомеров и энантио-обогащенные стереомерные смеси, состоящие из (R)- и (S)-энантиомеров, а также отдельные оптические изомеры могут быть выделены или синтезированы таким образом, чтобы они были по существу свободны от своих энантиомерных или диастереомерных партнеров, и все эти стереоизомеры входят в объем настоящей технологии.

[0074] Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в виде сольватов, особенно гидратов, и, если не указано иное, подразумеваются все такие

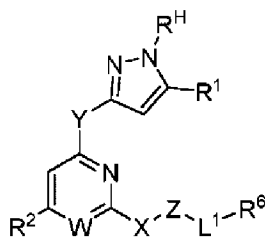
сольваты и гидраты. Гидраты могут образовываться во время производства соединений или композиций, содержащих соединения, или гидраты могут образовываться с течением времени из-за гигроскопической природы соединений. Соединения по настоящей технологии могут существовать также в виде органических сольватов, включая, ДМФ, эфир и сольваты спирта, среди прочих. Идентификация и получение любого конкретного сольвата находится в компетенции обычного специалиста в области синтетической органической или медицинской химии.

[0075] Как описано в настоящем документе, текст относится к различным вариантам осуществления настоящих соединений, композиций и способов. Описанные различные варианты осуществления предназначены для предоставления множества иллюстративных примеров и не должны рассматриваться как описания альтернативных видов. Скорее, следует отметить, что описания различных вариантов осуществления, представленные в настоящем документе, могут иметь перекрывающийся объем. Обсуждаемые в настоящем документе варианты осуществления являются просто иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящей технологии.

Соединения

[0076] Описание в общем относится к соединениям, которые модулируют (например, разлагают) МусN и/или МусС и, следовательно, могут обладать значительными противоопухолевыми свойствами. Описанные соединения и их фармацевтические композиции находят применение в различных областях применения, в которых желательна модуляция количества и активности белка Мус, включая использование в качестве сильнодействующих противоопухолевых агентов.

[0077] Таким образом, в настоящем документе частично представлено соединение
Формулы I:



(Формула I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A, O, S, NR^ACH₂, NR^AC(O) и C(O);

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

R^H выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, -C(O)-C₁₋₃алкила и C(O)-O-C₁₋₃алкила;

L¹ выбран из группы, состоящей из -NR^A-C(O)-, -CHR^L-NR^A-C(O)-, -NR^A-C(O)-CHR^L-, -C(O)-NR^A-, -CHR^L-C(O)-NR^A-, -C(O)-NR^A-CH₂-, -S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-, -CHR^L-NR^A-S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-CHR^L-, -S(O)_w-NR^A-, -CH₂-S(O)_w-NR^A-, -S(O)_w-NR^A-CHR^L-, -

$\text{CHR}^L\text{-C(O)-}$, -C(O)- и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z представляет собой 4-10-членный гетероцикл, имеющий по меньшей мере один азот, где азот связан с $L1$, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH , -C(O)-O-C_{1-4} алкила и оксо;

R^1 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, спиро $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H ; где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^2 выбран из группы, состоящей из H , F , -C(O)-O- метила, -C(O)OH , -O- метила, метила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила и гетероциклила;

R^6 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C_{1-3} алкилен-фенила, C_{1-3} алкилен-гетероарила, -C(O)- гетероарила, фенокси и H ; где R^6 может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P ;

R^A выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, -C(O)-C_{1-4} алкила, $\text{S(O)}_w\text{-C}_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и гетероциклила; где $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $\text{-S(O)}_w\text{-}$ метила, $\text{-S(O)}_w\text{-}$ этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

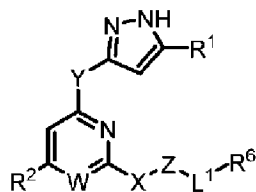
R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), -C(O)-C_{1-4} алкила, C(O)-O-C_{1-4} алкила, C(O)-O-C_{3-6} циклоалкила, -C(=N)-NR'R' , -C(O)-NR'R' , $\text{-S(O)}_w\text{-NR'R'}$, $\text{-S(O)}_w\text{-C}_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), -NR'R' , оксо, фенила, фенокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, гетероциклила, -O- гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и NR'R' ; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H , метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют

гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилем.

[0078] Типовые описанные соединения могут быть представлены **Формулой I-A**:



(Формула I-A)

или их фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером и/или N-оксидом, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A, O, S, CH₂, C(CH₃)₂, CF₂ и C(CH₂)₂;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

L¹ выбран из группы, состоящей из -NR^A-C(O)-, -CHR^L-NR^A-C(O)-, -NR^A-C(O)-CHR^L-, -C(O)-NR^A-, -CHR^L-C(O)-NR^A-, -C(O)-NR^A-CH₂-, -NR^A-S(O)_w-, -CHR^L-NR^A-S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-CHR^L-, -S(O)_w-NR^A-, -CH₂-S(O)_w-NR^A- и -S(O)_w-NR^A-CHR^L-, где w равен 0, 1 или 2;

Z представляет собой 4-10-членный гетероцикл, имеющий по меньшей мере один азот, где азот связан с L¹, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH и -C(O)-O-C₁₋₄алкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена и гетероарила; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁-C₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃-C₇ циклоалкила и гетероциклила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C₁-3алкилен-гетероарила, -C(O)-гетероарила и фенокси; где R⁶ может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), C₃₋₆циклоалкила и гетероциклила; где C₁-C₄ алкил и C₃₋₆ циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C₁₋₄ алкокси, -S(O)_w-метила, -S(O)_w-этила (где w

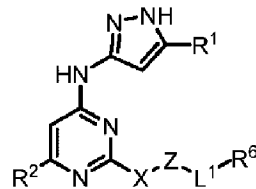
равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R'$, $-C(O)-NR'R'$, $-S(O)_w-NR'R'$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R'$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O-$ гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R'$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

[0079] В некоторых вариантах осуществления, например, W представляет собой N, и соединение по описанию имеет **Формулу Ia**:



(Формула Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, и/или N-оксид.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил. Например, R^1 выбран из группы, состоящей из: 2-тетрагидрофуранила, 3-тетрагидрофуранила, 2-оксетанила, циклогексила, циклопропила, циклобутила и циклопентила. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой циклопентил.

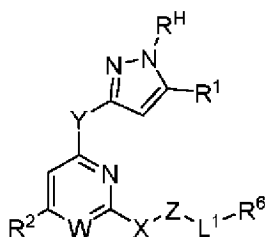
[0081] В других вариантах осуществления, R^1 выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой NR^A .

[0083] В некоторых вариантах осуществления, Z выбран из группы, состоящей из 4-6-членного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного спирогетероцикла, 6-10-

членного конденсированного бициклического гетероцикла и 6-10-членного мостикового циклогетероалкила.

[0084] Типовые описанные соединения представляют собой соединения **Формулы Iaa**:



(Формула Iaa)

или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CF_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_2$, NR^ACH_2 , $\text{NR}^A\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N- CH_3 , O, S, CH_2 , CF_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$;

R^H выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ алкила и $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{NR}^A-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CHR}^L-\text{NR}^A-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^A-\text{C}(\text{O})-\text{CHR}^L-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^A-$, $-\text{CHR}^L-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^A-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^A-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_w-$, $-\text{NR}^A-\text{S}(\text{O})_w-$, $-\text{CHR}^L-\text{NR}^A-\text{S}(\text{O})_w-$, $-\text{NR}^A-\text{S}(\text{O})_w-\text{CHR}^L-$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^A-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^A-$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^A-\text{CHR}^L-$, $-\text{CHR}^L-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$ и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z выбран из 6-10-членного спирогетероцикла, 6-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 6-10-членного мостикового циклогетероалкила, каждый из которых имеет по меньшей мере один азот, где азот связан с L^1 , где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C_1-C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и оксо;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, спиро C_5-C_{10} бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H; где C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C_1-C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^2 выбран из группы, состоящей из H, F, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ метила, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{O}-$ метила, метила, C_3-C_7 циклоалкила и гетероциклила;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 -алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C_{1-3} алкилен-фенила, C_{1-3} алкилен-гетероарила, $-\text{C}(\text{O})-$ гетероарила, фенокси и H; где R^6 может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P ;

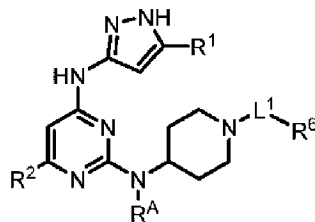
R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $S(O)_w-C_{1-4}$ алкила, (где w равен 0, 1 или 2), C_{3-6} циклоалкила и гетероциклила; где C_1 - C_4 алкил и C_{3-6} циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксил и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R''$, $-C(O)-NR'R''$, $-S(O)_w-NR'R''$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R''$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R''$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

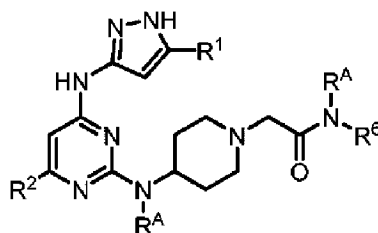
[0085] Типовые описанные соединения могут быть представлены **Формулой II**:



(Формула II)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

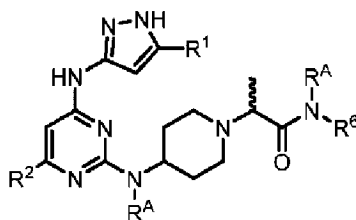
[0086] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соединения представлены **Формулой III**:



(Формула Па)

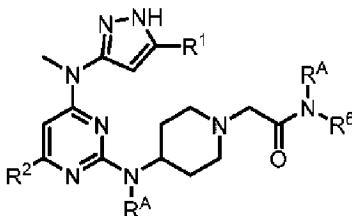
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[0087] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соединения представлены **Формулой Пв**:

**(Формула Пб)**

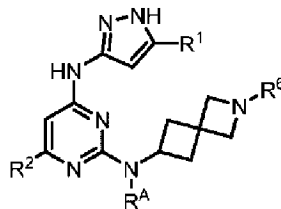
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[0088] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соединения представлены **Формулой Пс**:

**(Формула Пс)**

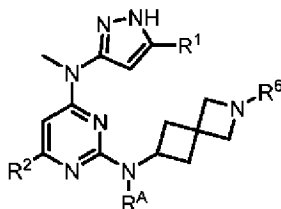
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[0089] В других вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения представлены **Формулой Пд**:

**(Формула Пд)**

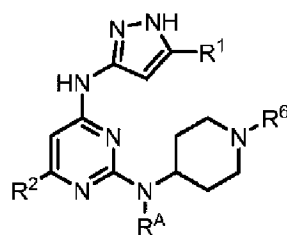
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[0090] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения представлены **Формулой Пе**:

**(Формула Пе)**

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[0091] В других вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения представлены **Формулой Пф**:



(Formula III)

или из фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[0092] В некоторых вариантах осуществления R^A выбран из H и метила.

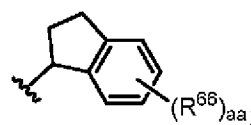
[0093] В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из 8-10-членного бициклического циклоалкила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, где R^6 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, $-C(=N)-NR'R'$, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C_{1-4} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2-CH_3$, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

[0094] В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из моноциклического или мостикового C_{3-6} циклоалкила, моноциклического или мостикового гетероциклила, бициклического или конденсированного гетероциклила и гетероарила, где R^6 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, $-C(=N)-NR'R'$, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклил), C_{1-4} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2-CH_3$, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

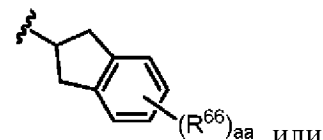
[0095] В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из: инданила, циклогексила, циклобутила и циклопентила, где R^6 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, $-C(=N)-NR'R'$, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C_{1-4} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2-CH_3$, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила. Например, R^6 представляет собой инданил.

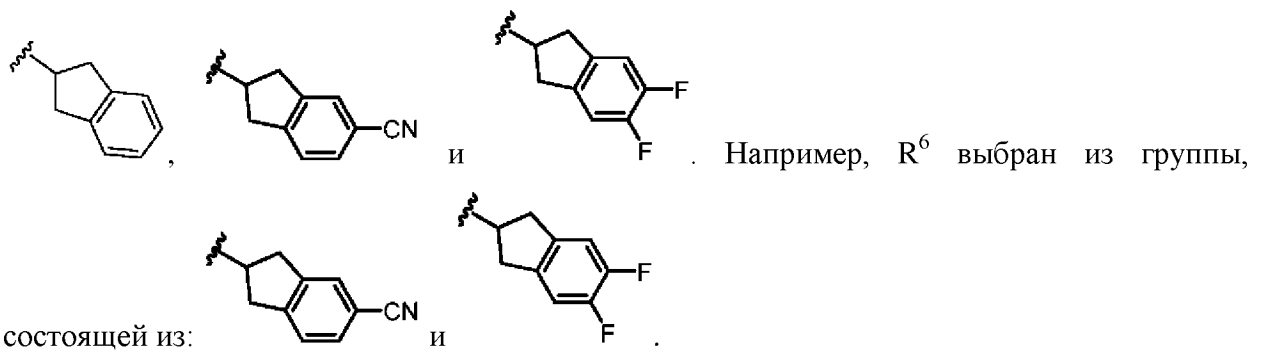
[0096] В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из гетероциклила, фенила и гетероарила.

[0097] В других вариантах осуществления R^6 представлен:

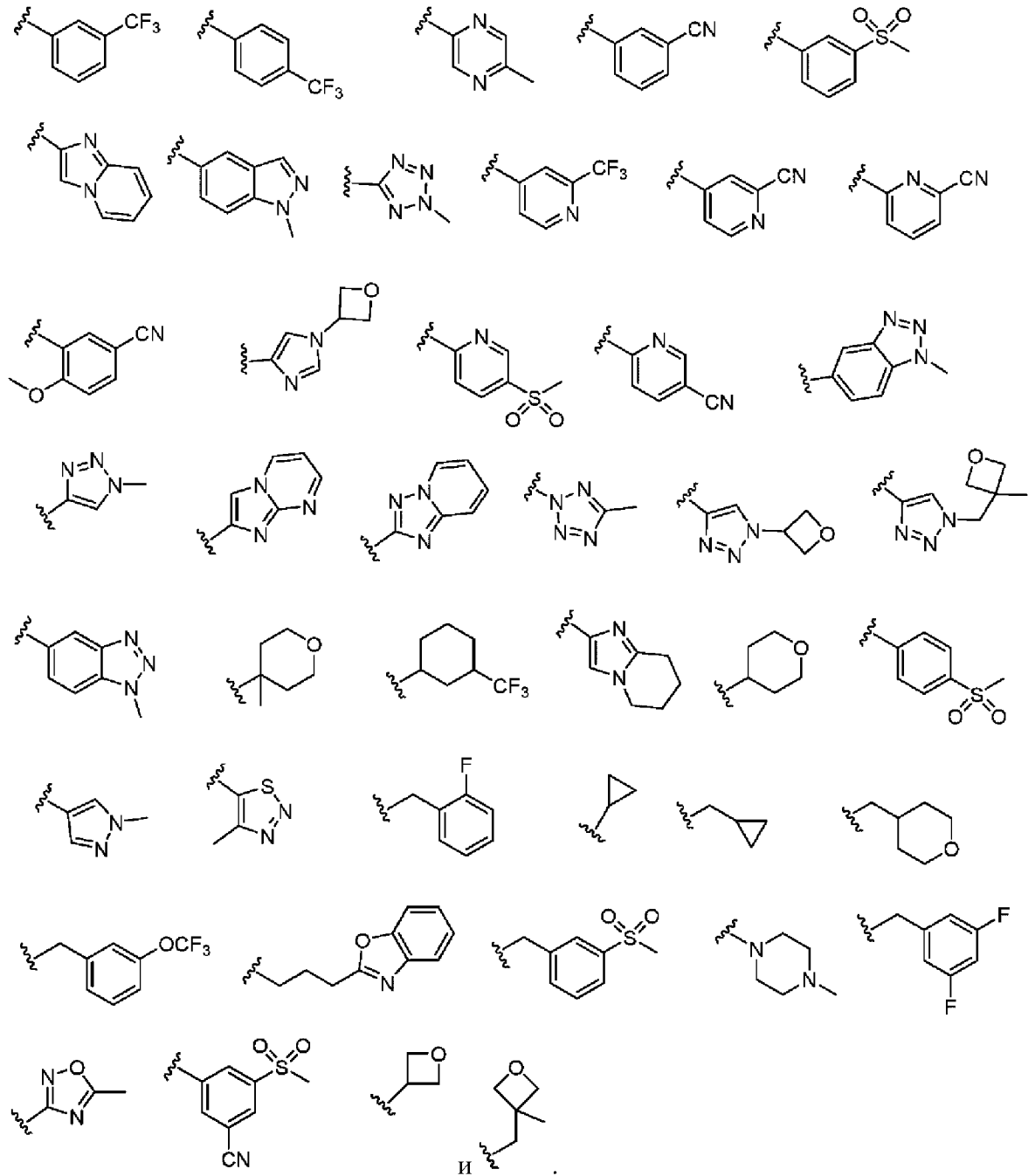


где R^{66} выбран из группы, состоящей из H, галоген и циано; и aa равен 0, 1, или 2. В некоторых вариантах осуществления, R^6 выбран из группы, состоящей из:

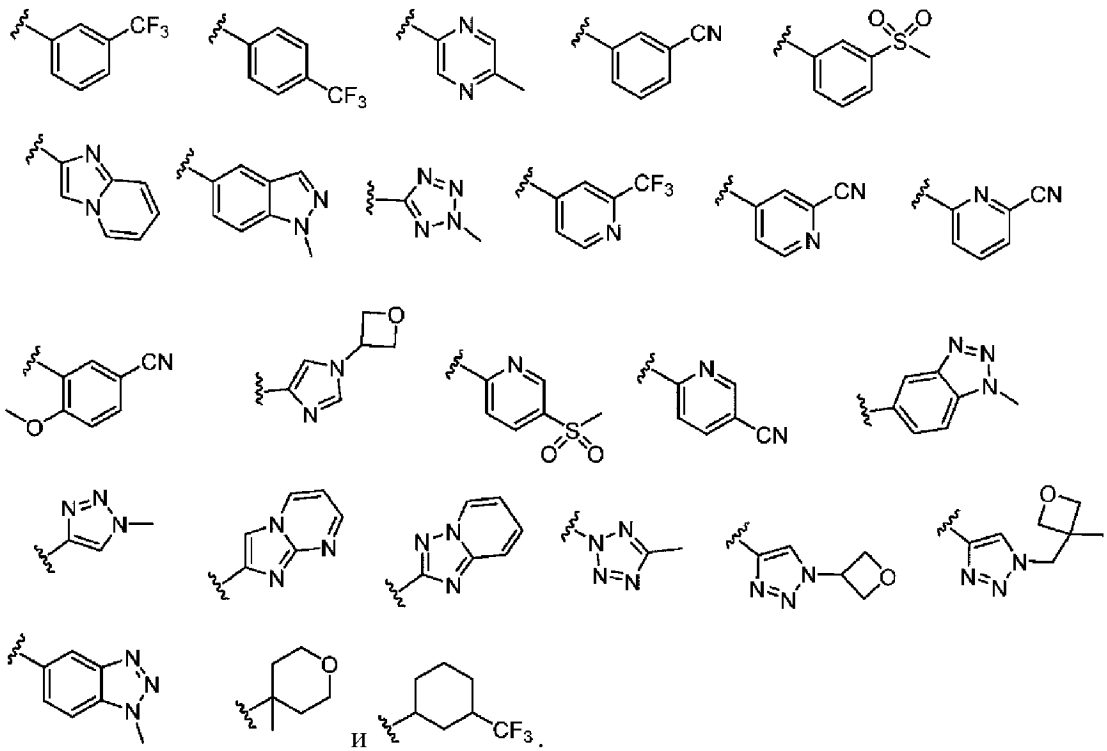




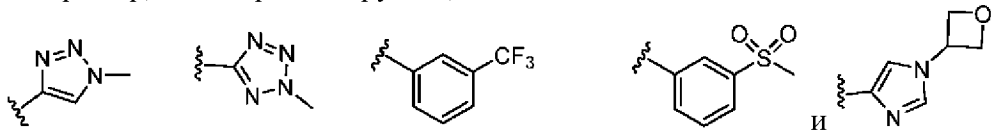
[0098] В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из:



[0099] В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из:



Например, R⁶ выбран из группы, состоящей из:



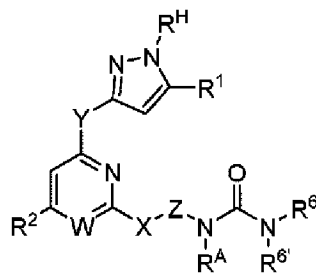
[00100] В других вариантах осуществления R⁶ представляет собой метил.

[00101] В других вариантах осуществления R⁶ представляет собой метил.

[00102] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H.

[00103] Также в настоящем документе описано соединение, представленное

Формулой III:



(Формула III)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A, O, S, CH₂, C(CH₃)₂, CF₂, C(CH₂)₂, NR^ACH₂, NR^AC(O) и C(O);

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

R^H выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, -C(O)-C₁₋₃алкила и C(O)-O-C₁₋₃алкила;

Z выбран из группы, состоящей из конденсированного бициклоалкила, C₃-C₇ моноциклического циклоалкила, C₅-C₉ мостикового циклоалкила и спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH, -C(O)-O-C₁₋₄алкила и оксо;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена и гетероарила; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁-C₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃-C₇ циклоалкила и гетероциклила;

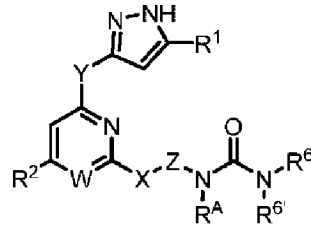
R⁶ и R^{6'}, вместе с азотом, присоединенным к R⁶ и R^{6'}, образуют 4-8-членный моноциклический гетероциклил или 8-10-членный бициклический гетероциклил; где моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), C₃₋₆циклоалкила и гетероциклила; где C₁-C₄ алкил и C₃₋₆ циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C₁₋₄ алкокси, -S(O)_w-метила, -S(O)_w-этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C₁₋₃алкокси), -C(O)-C₁₋₄ алкила, C(O)-O-C₁₋₄ алкила, C(O)-O-C₃₋₆ циклоалкила, -C(=N)-NR'R', -C(O)-NR'R', -S(O)_w-NR'R', -S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), -NR'R', оксо, фенила, фенокси, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, -O-гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилем, C₁₋₆алкилом или галогеном; и где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил и C₃₋₆циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и NR'R'; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C₁₋₃алкилом или галогеном), фенила и C₃₋₆циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилем.

[00104] Типовые описанные соединения представлены **Формулой III-A:**



(Формула III-A)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, CH_2 , $C(CH_3)_2$, CF_2 и $C(CH_2)_2$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N- CH_3 , O, S, CH_2 , CF_2 , $C(CH_3)_2$ и $C(CH_2CH_2)$;

Z выбран из группы, состоящей из конденсированного бициклоалкила, C_3 - C_7 моноциклического циклоалкила, C_5 - C_9 мостикового циклоалкила и спиро C_5 - C_{10} бициклоалкила, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), $-C(O)OH$ и $-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, спиро C_5 - C_{10} бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена и гетероарила; где C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C_1 - C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^2 выбран из группы, состоящей из H, F, $-C(O)-O$ -метила, $-C(O)OH$, $-O$ -метила, метила, C_3 - C_7 циклоалкила и гетероциклила;

R^6 и $R^{6'}$, вместе с азотом, присоединенным к R^6 и $R^{6'}$, образуют 4-8-членный моноциклический гетероциклил или 8-10-членный бициклический гетероциклил; где моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P ;

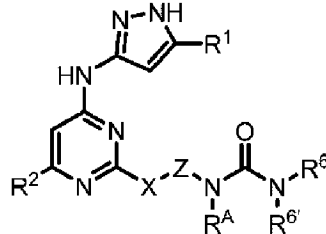
R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), C_3 - C_6 циклоалкила и гетероциклила; где C_1 - C_4 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R''$, $-C(O)-$

$\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime}$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime}$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime}$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-\text{O}$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилем, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime}$; и

R^{\prime} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкила или галогена), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилем.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, например, W представляет собой N, и соединение по описанию имеет **Формулу Ша**:



(Формула Ша)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00106] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил. Например, R^1 выбран из группы, состоящей из: 2-тетрагидрофуранила, 3-тетрагидрофуранила, 2-оксетанила, циклогексила, циклопропила, циклобутила и циклопентила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

[00107] В других вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила и этила.

[00108] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR^{A} .

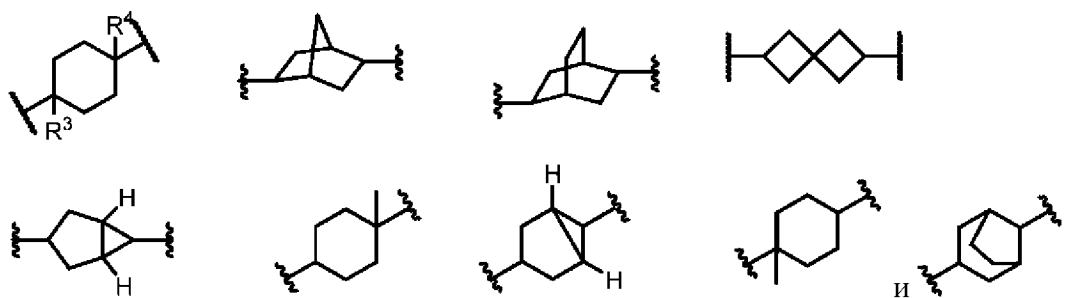
[00109] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из циклогексила, циклопентила и циклобутила.

[00110] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_5-C_9 мостиковый циклоалкил.

[00111] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой спиро C_5-C_{10} бициклоалкил.

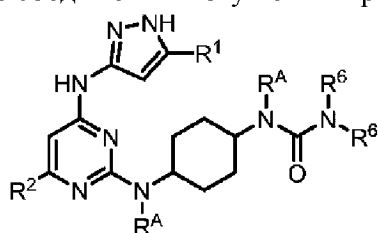
[00112] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой конденсированный бициклоалкил.

[00113] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:
 R^3 выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄-алкила, CO₂H и -C(O)-O-C₁₋₄алкила;
 R^4 представляет собой H или C₁-C₄-алкил; или R^3 и R^4 вместе образуют -CH₂- или -CH₂CH₂-.

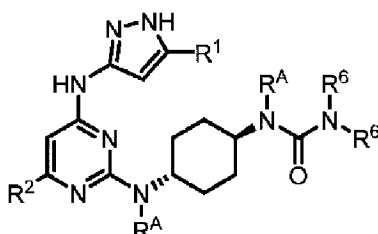
[00114] Типовые описанные соединения могут быть представлены **Формулой IV**:



(Формула IV)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

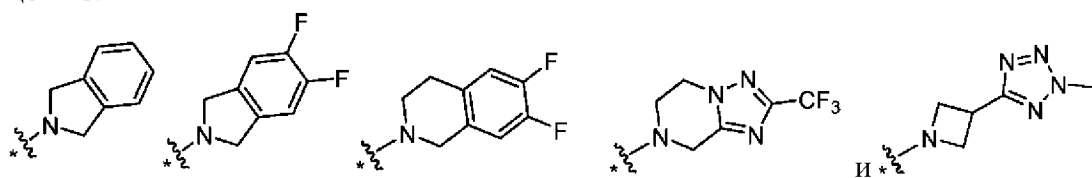
[00115] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения представлены **Формулой IVa**:



(Формула IVa)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

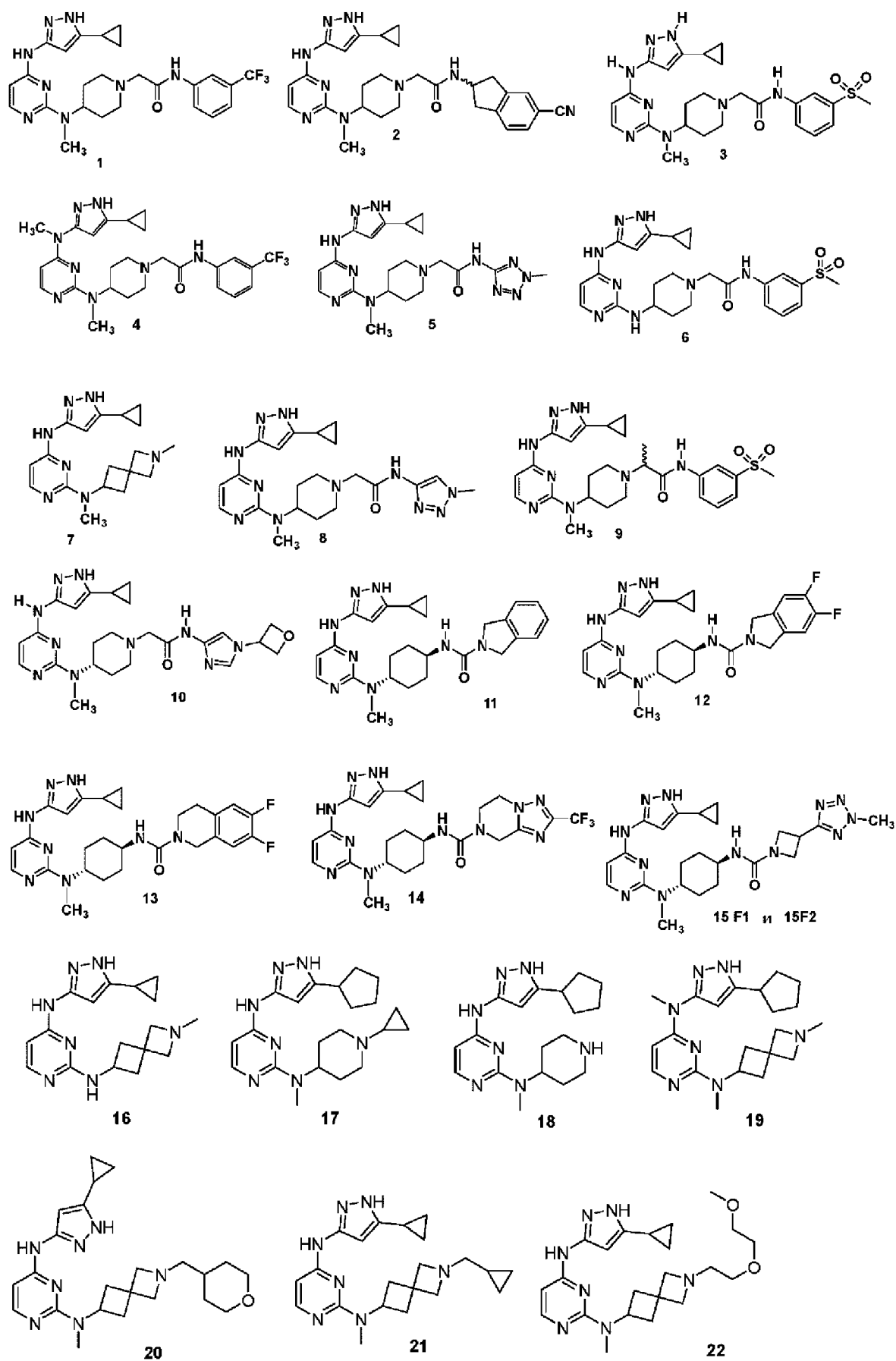
В некоторых вариантах осуществления R^6 и $R^{6'}$, вместе с азотом, присоединенным к R^6 и $R^{6'}$, образуют необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:

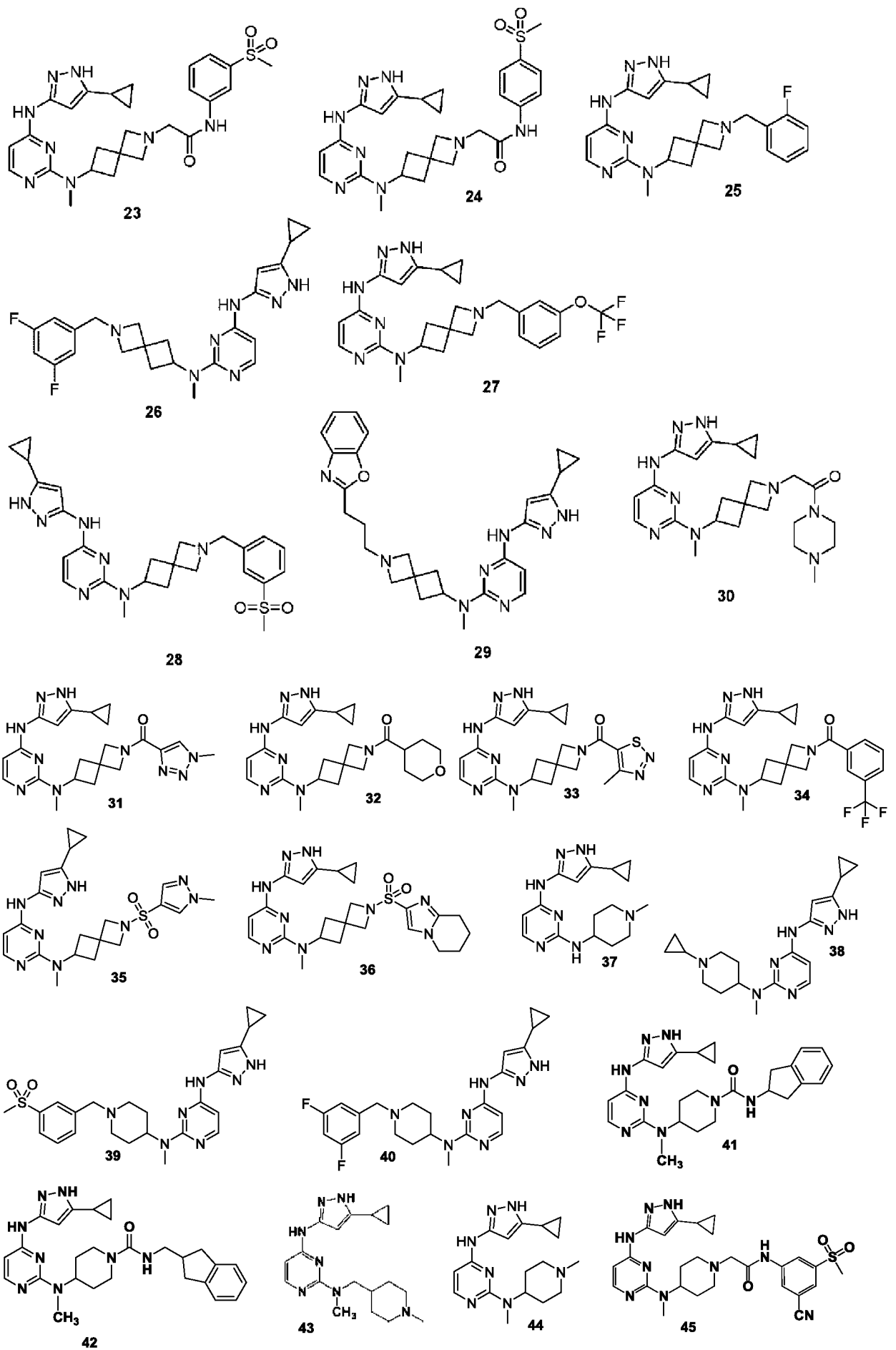


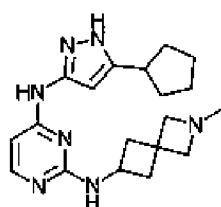
где * означает связывание с -C(O)-.

[00116] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

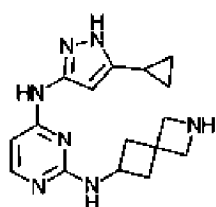
[00117] Рассматриваемое соединение, например, может быть выбрано из группы, состоящей из:



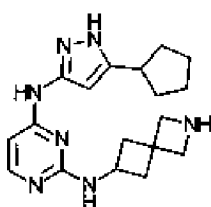




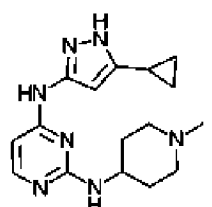
46



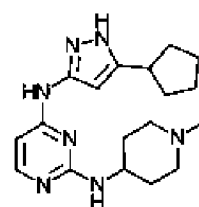
47



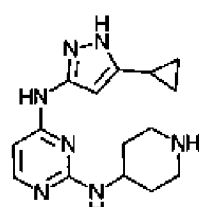
48



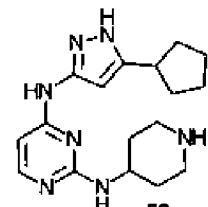
49



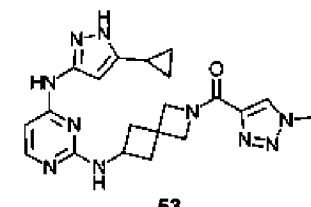
50



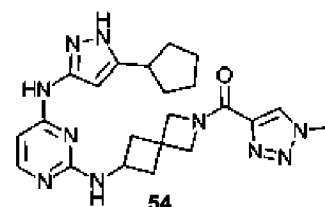
51



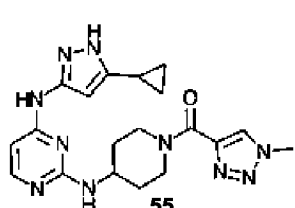
52



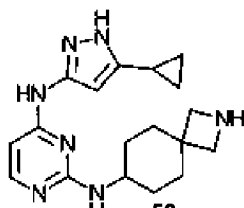
53



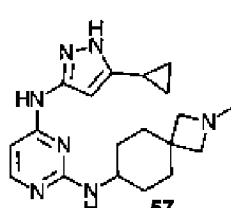
54



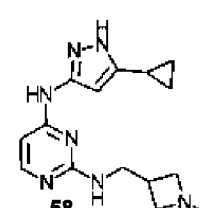
55



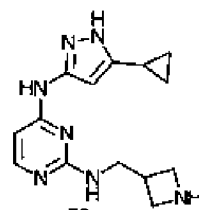
56



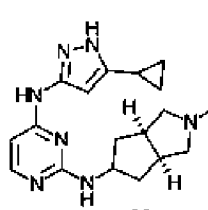
57



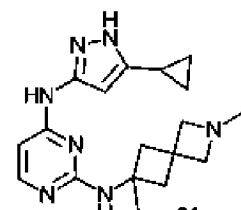
58



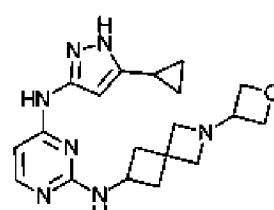
59



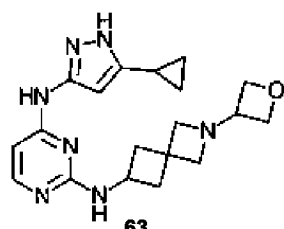
60



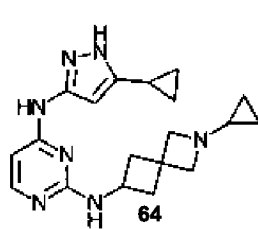
61



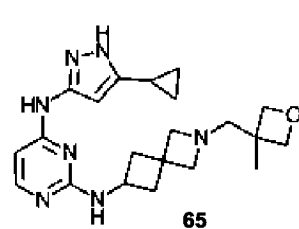
62



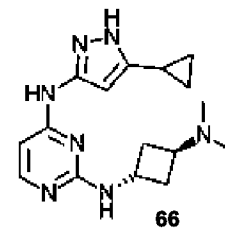
63



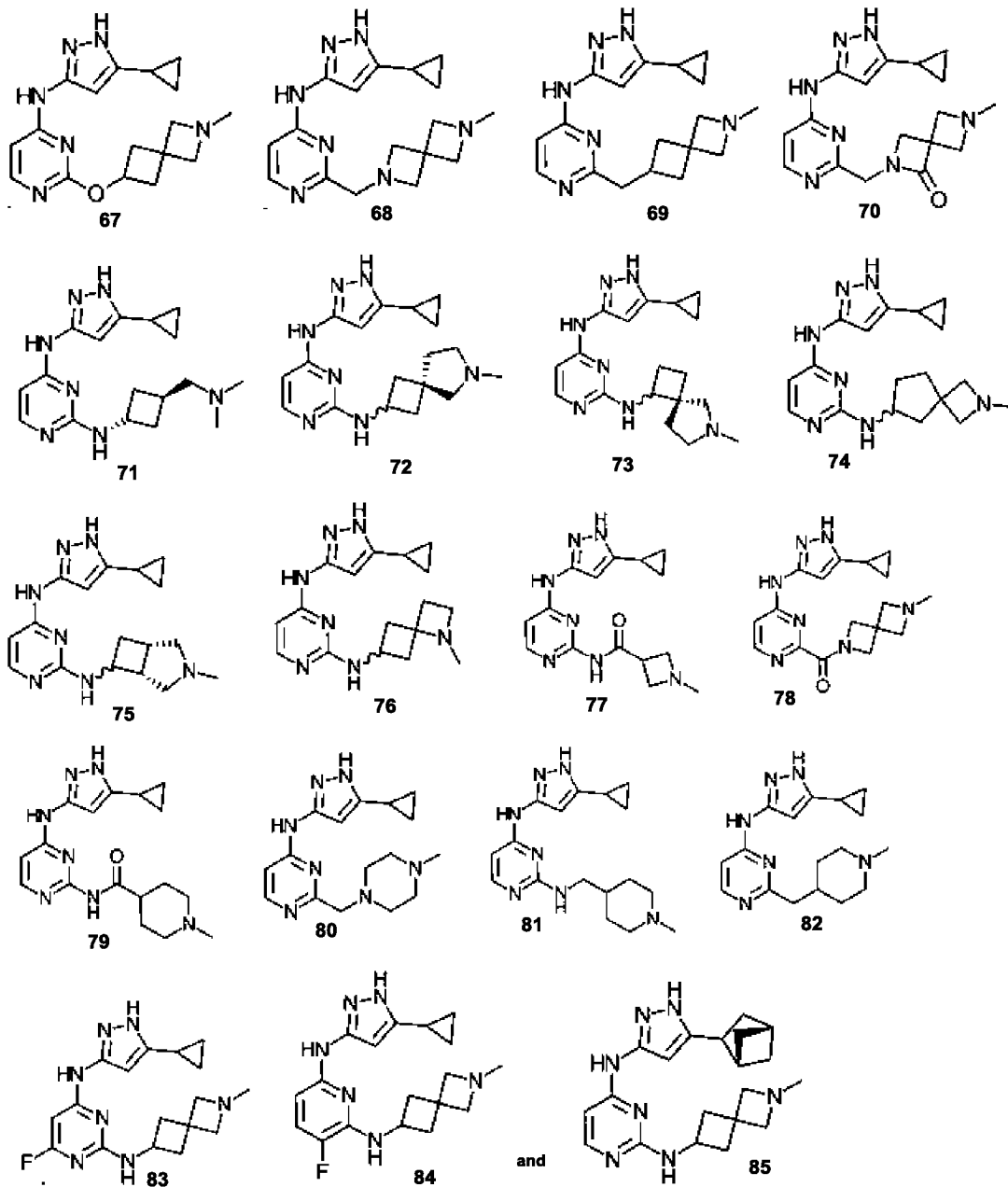
64



65

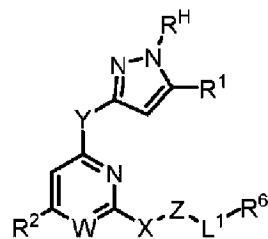


66



и его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру и/или N-оксиду.

[00118] Также в настоящем документе описаны соединения, представленные **Формулой V**:



(Формула V)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CF_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_2$, NR^ACH_2 , $\text{NR}^A\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

R^H выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, -C(O)-C₁₋₃алкила и C(O)-O-C₁₋₃алкила;

L¹ выбран из группы, состоящей из -NR^A-C(O)-, -CHR^L-NR^A-C(O)-, -NR^A-C(O)-CHR^L-, -C(O)-NR^A-, -CHR^L-C(O)-NR^A-, -C(O)-NR^A-CH₂-, -S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-, -CHR^L-NR^A-S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-CHR^L-, -S(O)_w-NR^A-, -CH₂-S(O)_w-NR^A-, -S(O)_w-NR^A-CHR^L-, -CHR^L-C(O)-, -C(O)- и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z выбран из группы, состоящей из конденсированного бициклоалкила, C₃-C₇ моноциклического циклоалкила, C₅-C₉ мостикового циклоалкила и спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH, -C(O)-O-C₁₋₄алкила и оксо;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁-C₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃-C₇ циклоалкила и гетероциклила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C₁₋₃алкилен-фенила, C₁₋₃алкилен-гетероарила, -C(O)-гетероарила, фенокси и H; где R⁶ может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), C₃₋₆циклоалкила и гетероциклила; где C₁-C₄ алкил и C₃₋₆ циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C₁₋₄ алкокси, -S(O)_w-метила, -S(O)_w-этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

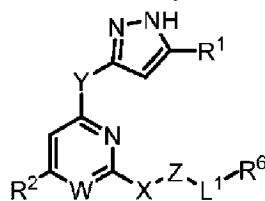
R^L в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C₁₋₃алкокси), -C(O)-C₁₋₄ алкила, C(O)-O-C₁₋₄ алкила, C(O)-O-C₃₋₆ циклоалкила, -C(=N)-NR'R', -C(O)-NR'R', -S(O)_w-NR'R', -S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), -NR'R', оксо, фенила, фенокси, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, -O-гетероциклила и гетероарила; где

гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилем, C₁₋₆алкилом или галогеном; и где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинила и C₃₋₆циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и NR'R'; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C₁₋₃алкилом или галогеном), фенила и C₃₋₆циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилем.

[00119] Типовые описанные соединения могут быть представлены **Формулой V-A**:



(Формула V-A)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A, O, S, CH₂, C(CH₃)₂, CF₂ и C(CH₂)₂;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

L¹ выбран из группы, состоящей из -NR^A-C(O)-, -CHR^L-NR^A-C(O)-, -NR^A-C(O)-CHR^L-, -C(O)-NR^A-, -CHR^L-C(O)-NR^A-, -C(O)-NR^A-CH₂-, -NR^A-S(O)_w-, -CHR^L-NR^A-S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-CHR^L-, -S(O)_w-NR^A-, -CH₂-S(O)_w-NR^A- и -S(O)_w-NR^A-CHR^L-, где w равен 0, 1 или 2;

Z выбран из группы, состоящей из конденсированного бициклоалкила, C₃-C₇ моноциклического циклоалкила, C₅-C₉ мостикового циклоалкила и спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH и -C(O)-O-C₁₋₄алкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена и гетероарила; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁-C₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃-C₇ циклоалкила и гетероциклила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₃-C₁₀циклоалкила,

гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C₁₋₃алкилен-гетероарила, -C(O)-гетероарила и фенокси; где R⁶ может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

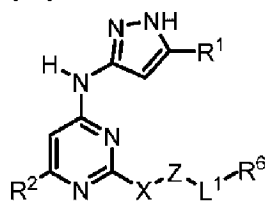
R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), C₃₋₆циклоалкила и гетероциклила; где C₁-C₄ алкил и C₃₋₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C₁₋₄ алкокси, -S(O)_w-метила, -S(O)_w-этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^L в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C₁₋₃алкокси), -C(O)-C₁₋₄ алкила, C(O)-O-C₁₋₄ алкила, C(O)-O-C₃₋₆ циклоалкила, -C(=N)-NR'R', -C(O)-NR'R', -S(O)_w-NR'R', -S(O)_w-C₁₋₄алкила (где w равен 0, 1 или 2), -NR'R', оксо, фенила, фенокси, C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, -O-гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C₁₋₆алкилом или галогеном; и где C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил и C₃₋₆циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и NR'R'; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C₁₋₃алкилом или галогеном), фенила и C₃₋₆циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, например, W представляет собой N и соединение по описанию имеет **Формулу Va**:



(Формула Va)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00121] В некоторых вариантах осуществления, R¹ представляет собой 5-6-членный гетероциклил или C₃₋₆циклоалкил. Например, R¹ выбран из группы, состоящей из: 2-тетрагидрофурила, 3-тетрагидрофурила, 2-оксетанила, циклогексила, циклопропила,

циклобутила и цикlopентила. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой цикlopентил.

[00122] В других вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила и этила.

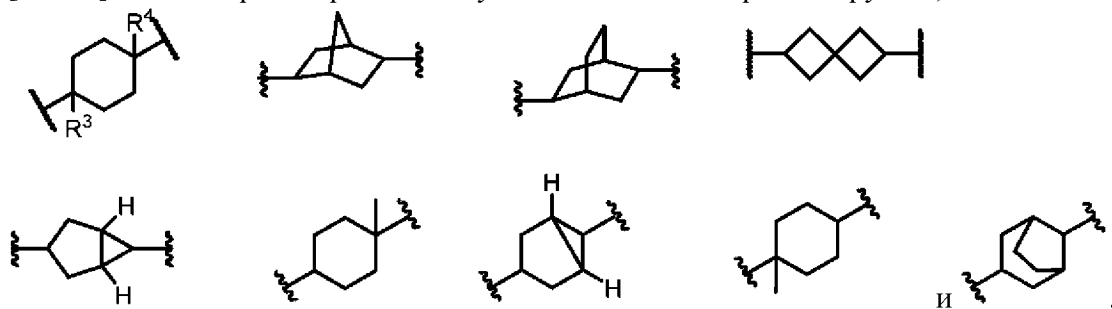
[00123] В типовом варианте осуществления Z выбран из группы, состоящей из циклогексила, цикlopентила и циклобутила.

[00124] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_5 - C_9 мостиковый циклоалкил.

[00125] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой спиро C_5 - C_{10} бициклоалкил.

[00126] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой конденсированный бициклоалкил.

[00127] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

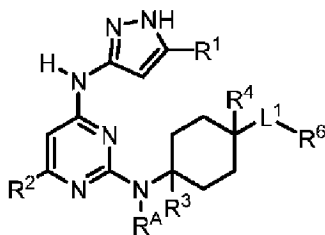
R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 -алкила, CO_2H и $-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

[00128] Также в настоящем документе описаны соединения, представленные

Формулой VI:



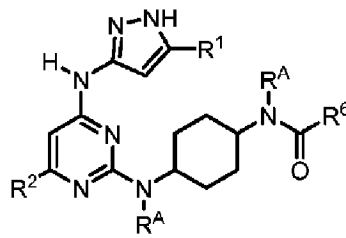
(Формула VI)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, CO_2H и $-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила; и

R^4 выбран из H или C_1 - C_4 алкила.

[00129] Типовые описанные соединения могут быть представлены **Формулой VIa**:

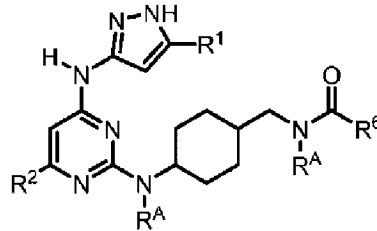


(Формула VIa)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00130] В других вариантах осуществления соединения могут быть представлены

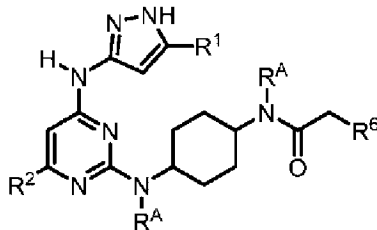
Формулой VIb:



(Формула VIb)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

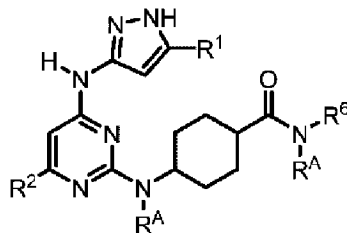
[00131] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VIc:**



(Формула VIc)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

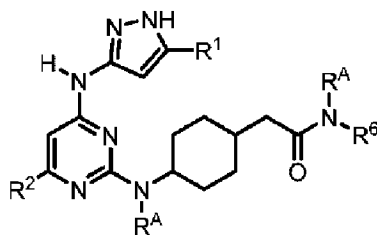
[00132] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VIId:**



(Формула VIId)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00133] В некоторых других вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VIe:**

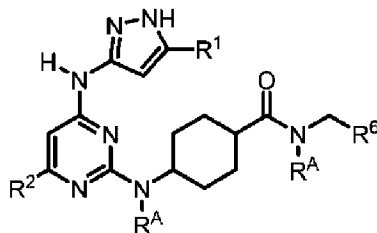


(Формула VIe)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00134] В других вариантах осуществления соединения могут быть представлены

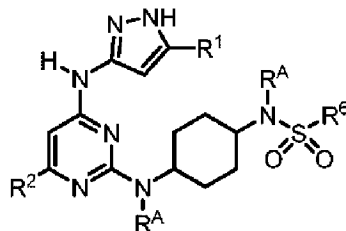
Формулой VI f:



(Формула VI f)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

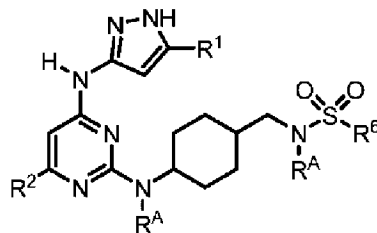
[00135] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VI g:**



(Формула VI g)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

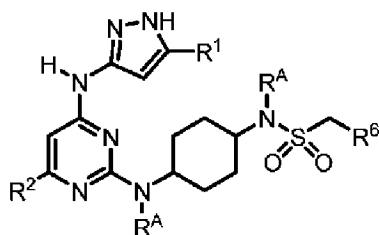
[00136] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VI h:**



(Формула VI h)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00137] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VI i:**

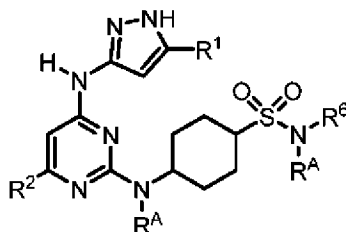


(Формула VIi)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00138] В других вариантах осуществления соединения могут быть представлены

Формулой VIj:

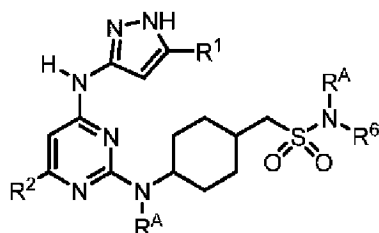


(Формула VIj)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00139] Также в настоящем документе описаны соединения, представленные

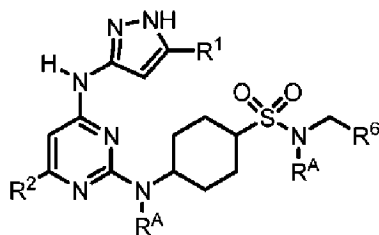
Формулой VIk:



(Формула VIk)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00140] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть представлены **Формулой VII:**



(Формула VII)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00141] В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из 8-10-членного бициклического циклоалкила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, где R⁶ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, -C(=N)-NR'R', C₁-алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора

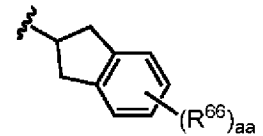
или гетероциклилом), C₁₋₄алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), S(O)₂-CH₃, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

[00142] В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из моноциклического или мостикового C₃₋₆циклоалкила, моноциклического или мостикового гетероциклила, бициклического или конденсированного гетероциклила и гетероарила, где R⁶ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, -C(=N)-NR'R', C₁₋₄алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C₁₋₄алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), S(O)₂-CH₃, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

[00143] В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из: инданила, циклогексила, циклобутила и циклопентила, где R⁶ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, -C(=N)-NR'R', C₁₋₄алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C₁₋₄алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), S(O)₂-CH₃, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила. Например, R⁶ представляет собой инданил.

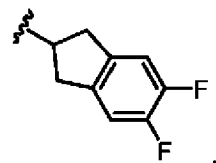
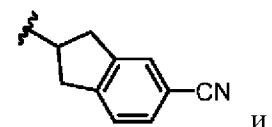
[00144] В некоторых вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из гетероциклила, фенила и гетероарила.

[00145] В некоторых вариантах осуществления R⁶ представлен:

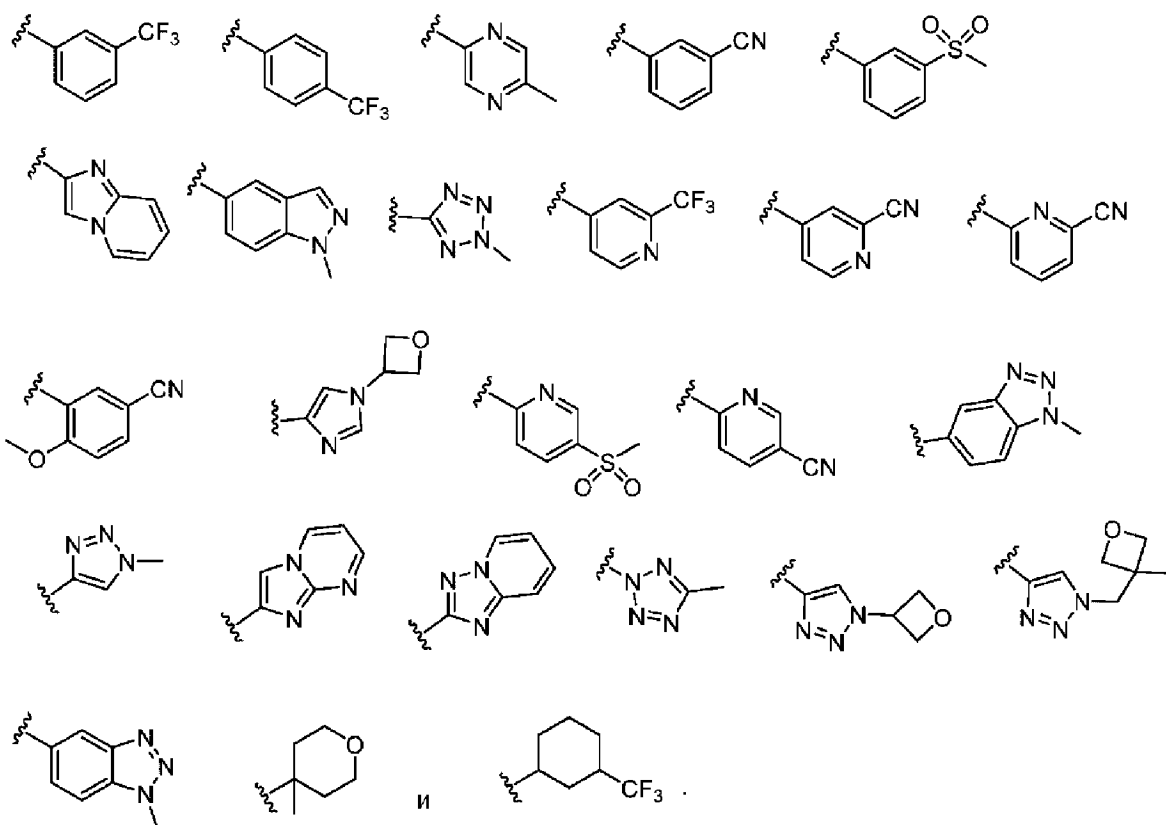


или где R⁶⁶ выбран из группы, состоящей из H, галогена и циано; и aa

равен 0, 1, или 2. Например, R⁶ выбран из группы, состоящей из:

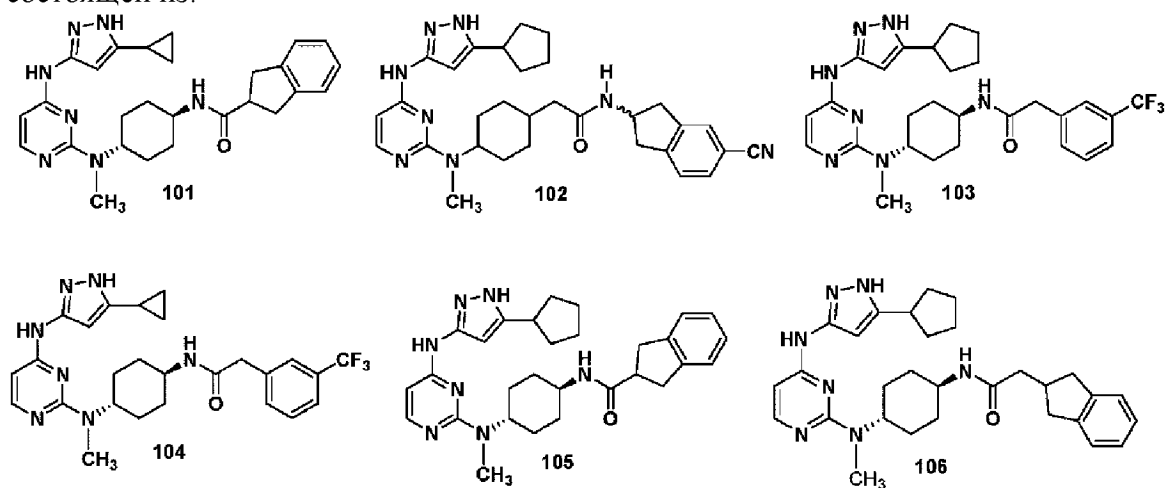


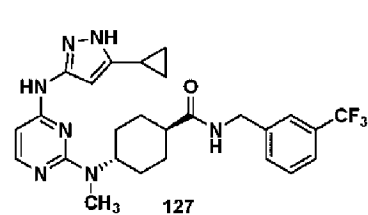
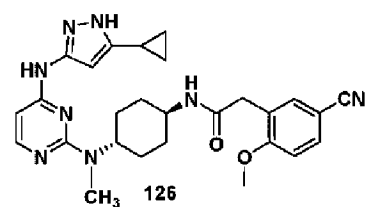
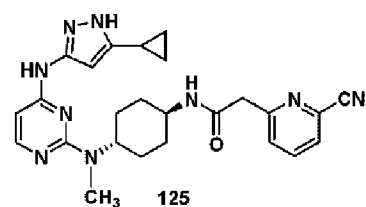
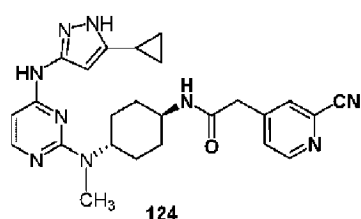
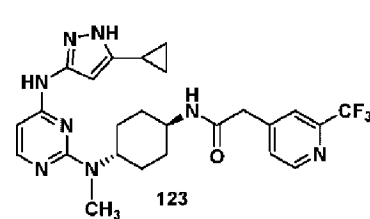
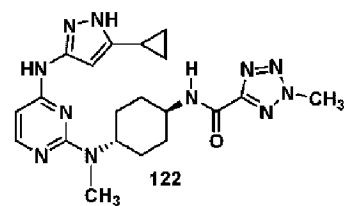
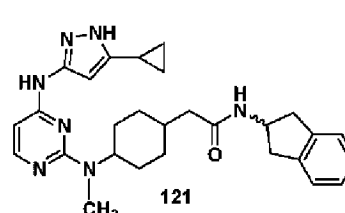
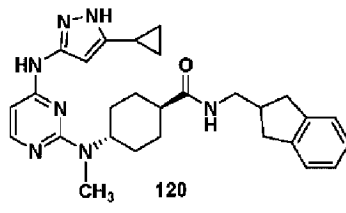
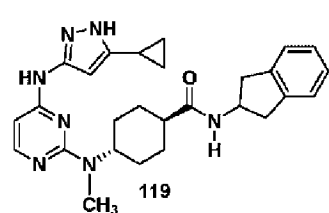
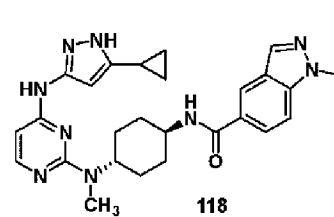
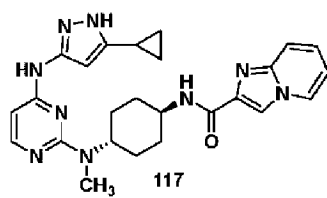
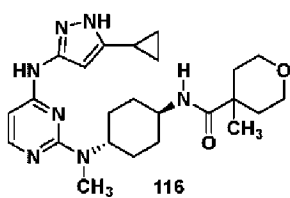
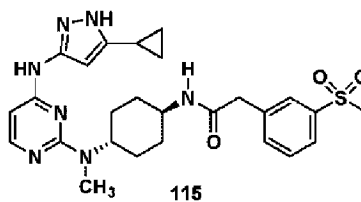
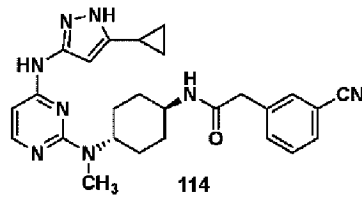
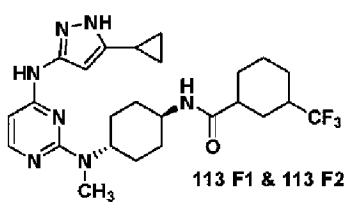
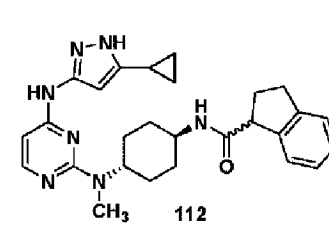
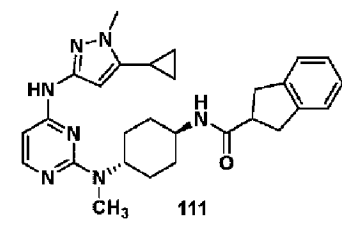
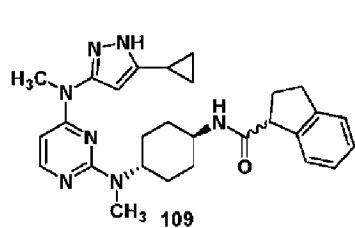
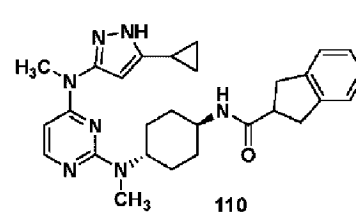
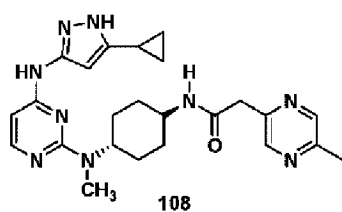
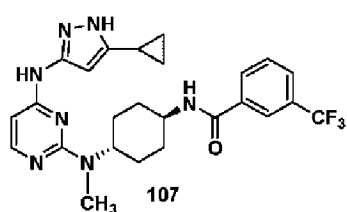
[00146] В других вариантах осуществления R⁶ выбран из группы, состоящей из:

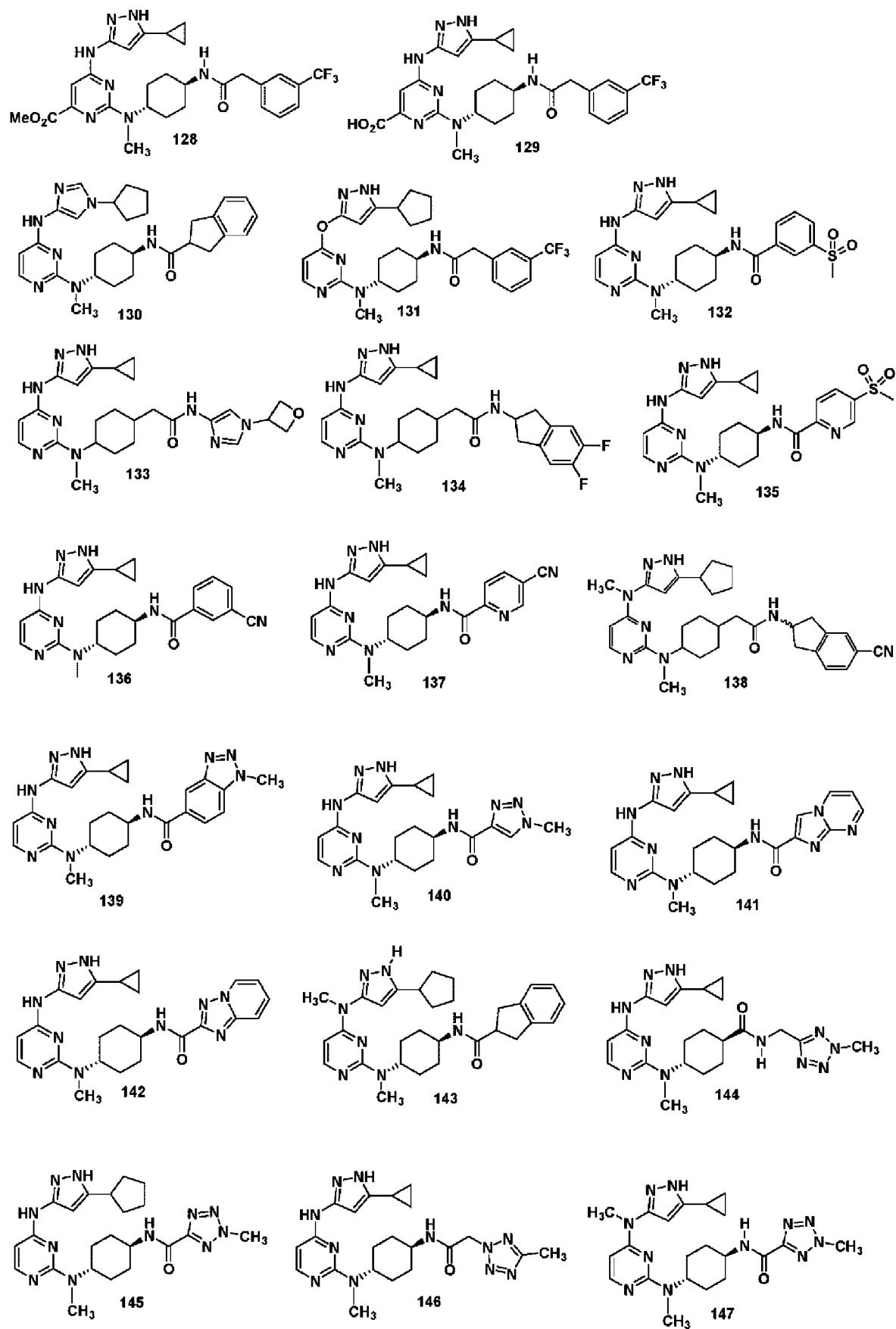


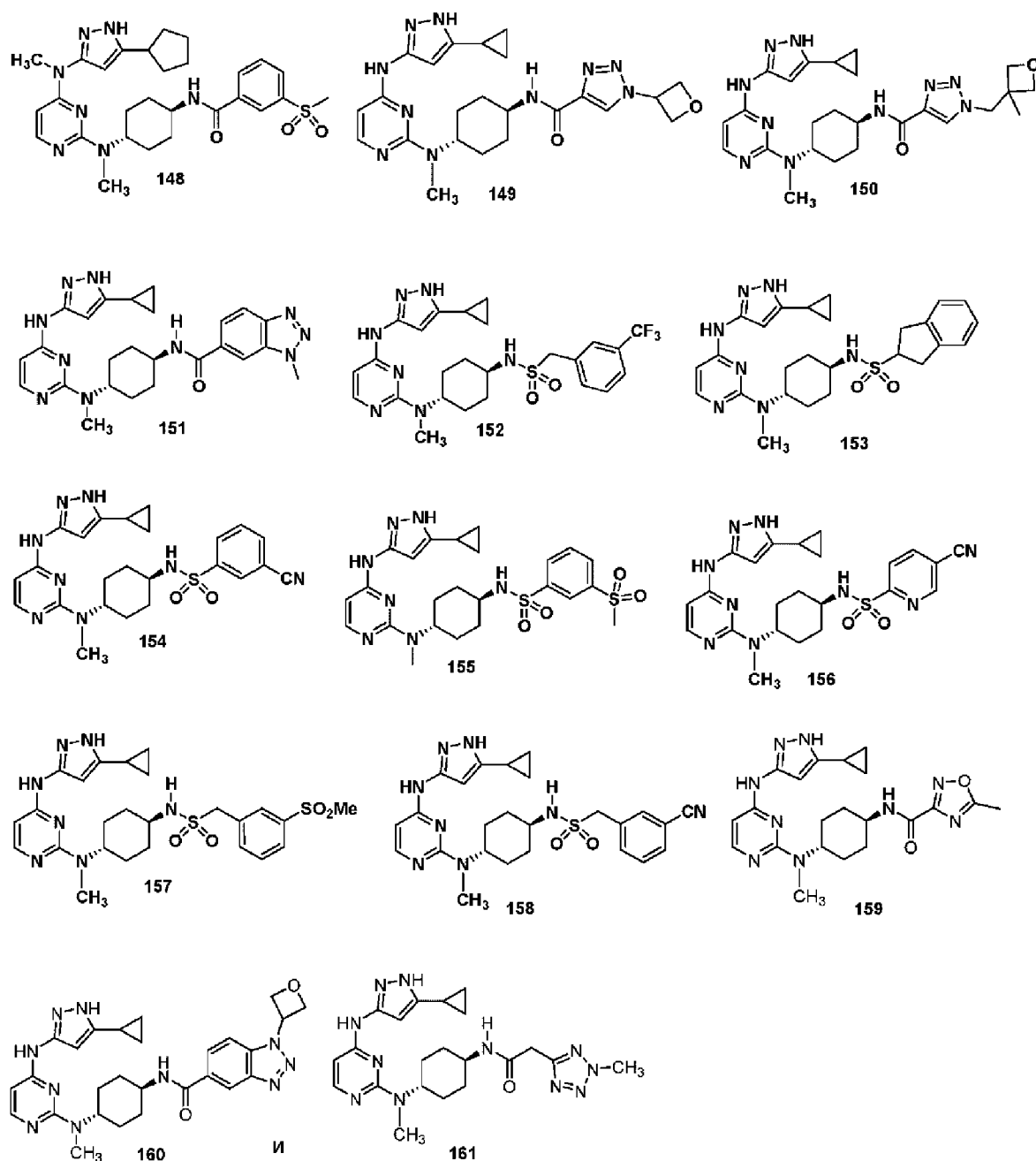
[00147] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, -C(O)-O-метила и C(O)OH.

[00148] Рассматриваемое соединение, например, может быть выбрано из группы, состоящей из:









и их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

[00149] Описанные в настоящем документе соединения могут присутствовать в форме соли, и солевая форма соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль, и/или соединения, описанные в настоящем документе, могут присутствовать в форме пролекарства. Любые подходящие пролекарственные формы рассматриваемых соединений могут быть получены, например, в соответствии со стратегиями и способами, описанными Rautio et al. ("Prodrugs: design and clinical applications", *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (February 2008)). Соединения, описанные в настоящем документе, могут присутствовать в форме сольвата.

[00150] В некоторых вариантах осуществления соединения или их пролекарственные формы представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Соединения, содержащие функциональную группу амина или азотсодержащую

гетероарильную группу, могут быть основными по природе и могут реагировать с любым количеством неорганических и органических кислот с образованием соответствующих фармацевтически приемлемых солей. Неорганические кислоты, обычно используемые для образования таких солей, включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, серную и фосфорную кислоты и родственные неорганические кислоты. Органические кислоты, обычно используемые для образования таких солей, включают *пара*-толуолсульфоновую, метансульфоновую, щавелевую, *пара*-бромфенилсульфоновую, фумаровую, малеиновую, угольную, янтарную, лимонную, бензойную и уксусную кислоты, и родственные органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропиолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксибутират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат, гиппурат, глюконат, лактобионат и родственные соли.

[00151] Понятно, что все варианты солей, сольватов, гидратов, пролекарств и стереоизомеров охватываются настоящим изобретением.

Фармацевтические композиции и составы

[00152] Соединения, пролекарства и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в качестве фармацевтических композиций для введения нуждающемуся в этом субъекту.

[00153] Соответственно, представлены фармацевтические композиции, которые могут содержать по меньшей мере соединение, описанное в настоящем документе, его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, стабилизатор, эксципиент, диспергирующий агент, суспендирующий агент или загуститель. Например, описанные фармацевтические композиции могут включать одно или несколько описанных соединений, фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, описанных в настоящем документе. Рассматриваемые композиции могут включать соединение, его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство в терапевтически эффективном количестве, например, описанная фармацевтическая композиция может быть составлена для парентерального введения субъекту, нуждающемуся в этом, составлена для внутривенного введения субъекту, нуждающемуся в этом, или составлена для подкожного введения субъекту, нуждающемуся в этом.

Способы лечения

[00154] Как описано выше, варианты осуществления настоящего описания

включают применение соединений, пролекарств и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения пролиферативного заболевания, связанного с белком Мус, у субъекта, нуждающегося в этом. Такие пролиферативные заболевания включают рак, например, рак, выбранный из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака нервной системы, рака головного мозга, нейробластомы, рака легких/средостения, рака молочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака печени, рака желчных путей, рака поджелудочной железы, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, колоректального рака, гинекологического рака, рака мочеполовой системы, рака яичников, рака щитовидной железы, рака надпочечников, рака кожи, меланомы, саркомы кости, саркомы мягких тканей, детской злокачественной опухоли, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, миеломы, лейкоза и метастазов из неизвестной первичной локализации.

[00155] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ лечения включает лечение рака, который представляет собой рак, связанный с белком Мус, например, где белок Мус выбран из группы, состоящей из белка N-Мус, белка с-МУс, белка L-Мус, белка N-Мус человека, белка с-Мус человека и белка L-Мус человека.

[00156] Например, в настоящем документе предложен способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из нейробластомы, мелкоклеточной карциномы легкого, рака молочной железы или гемобластома.

[00157] В некоторых вариантах осуществления описанный способ лечения рака дополнительно включает вторую терапию, где вторичная терапия представляет собой противоопухолевую терапию, например, рассматриваемый способ может дополнительно включать введение противоопухолевой терапии, такой как один или несколько агентов, выбранных из ингибитора ДНК топоизомеразы I или II, агента, повреждающего ДНК, иммунотерапевтического агента (например, антитела, цитокина, ингибитора иммунной контрольной точки или противораковой вакцины), антиметаболита или ингибитора тимидилатсинтазы (TS), агента, нацеленного на микротрубочки, ионизирующего излучения, ингибитора регулятора митоза или регулятора митотической контрольной точки, ингибитора трансдуктора сигнала повреждения ДНК и ингибитора фермента репарации повреждения ДНК. Например, дополнительная противоопухолевая терапия может быть выбрана из группы, состоящей из иммунотерапии (например, иммуноонкологической терапии), лучевой терапии, фотодинамической терапии, ген-направленной ферментной пролекарственной терапии (GDEPT), антитело-направленной ферментной пролекарственной терапии (ADEPT), генной терапии и контролируемых диет.

[00158] Настоящее описание также рассматривает применение соединений, пролекарств и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для модулирования количества и активности белка Мус (*in vitro* или у пациента), где белок Мус может быть, например, белком N-Мус, белком с-МУс, белком L-Мус, белком N-Мус человека, белком с-Мус человека и/или белком L-Мус человека.

[00159] Например, в описании предложен способ модулирования количества

(например, концентрации) и/или активности белка Мус, такой как (например, деградации белка Мус или модулирования скорости деградации белка Мус), который включает контакт белка Мус с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида, включая варианты осуществления или из любых примеров, таблиц или чертежей.

[00160] Рассматриваемые способы включают способы модулирования белок-белковых взаимодействий белка семейства Мус или способ уменьшения количества и снижения уровня активности белка Мус.

[00161] Описанный способ модулирования количества и активности белка Мус может включать совместное введение описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества второго агента, например, терапевтического агента.

ПРИМЕРЫ

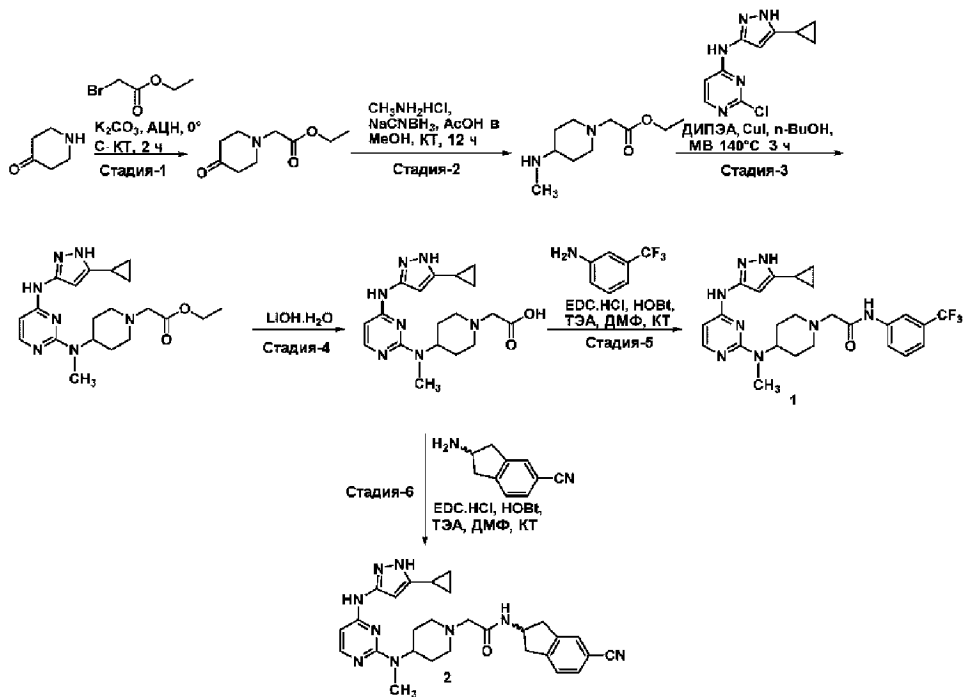
[00162] Ниже приведены примеры конкретных вариантов осуществления настоящего описания. Примеры предлагаются только в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего описания. Были предприняты усилия для обеспечения точности используемых чисел (*m. e.* количеств, температур и т. д.), но, конечно, следует допускать некоторую экспериментальную ошибку и отклонение.

Общий эксперимент

[00163] Конечные соединения подтверждают анализом ВЭЖХ/МС и определяют как $\geq 90\%$ чистые по массе. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР записывают в CDCl_3 (остаточный внутренний стандарт $\text{CHCl}_3 = \delta$ 7,26), DMCO-d_6 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H} = \delta$ 2,50), метаноле- d_4 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_2\text{HOD} = \delta$ 3,20) или ацетоне- d_6 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H} = \delta$ 2,05). Представленные химические сдвиги (δ) даны в частях на миллион (ч/млн), и константы сочетания (J) указаны в герцах (Гц). Спиновые мультиплетности указаны как с=синглет, шс=широкий синглет, шм=широкий мультиплет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, п=пентаплет, дд=дублет дублетов, ддд=дублет дублета дублетов, дт=дублет триплетов, тд=триплет дублетов, тт=триплет триплетов и м=мультиплет.

[00164] ВЭЖХ-МС анализ проводят с градиентным элюированием. Жидкостную хроматографию среднего давления (MPLC) проводят с колонками с силикагелем как в нормальной фазе, так и в обращенной фазе. Следует иметь в виду, что соединения, представленные в виде соли (например, соли ТФК), могут иметь или не иметь стехиометрию 1:1, и/или, например, представленные концентрации активности или результаты других анализов могут быть, например, немного выше или выше.

Пример 1: Синтез соединений 1 & 2



Стадия-1: Синтез этил-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетата

[00165] К раствору пиперидин-4-она (5 г, 50,5 ммоль) в сухом ДМФ (50 мл) добавляют карбонат калия (13,9 г, 101,01 ммоль) и этил-2-бромацетат (6,02 мл, 50,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетата, который берут на следующую стадию без дальнейшей очистки. **ЖХ чистота:** 90,71%; **m/z:** 186,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₉H₁₅NO₃ расщ. мол. масса 185,02).

Стадия-2: Синтез этил-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетата

[00166] К раствору этил-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетата (7,7 г, 41,62 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляют гидрохлорид метиламина (3,62 г, 54,10 ммоль) и 2 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Затем цианоборгидрид натрия (5,16 г, 83,42 ммоль) добавляют при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяют в 30% метаноле в дихлорметане и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетата (5,2 г, 62,6%). **ЖХ чистота:** 97,97%; **m/z:** 201,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₀H₂₀N₂O₂ расщ. мол. масса 200,98).

Стадия-3: Синтез этил-2-(4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата

[00167] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (2 г, 8,51 ммоль) в н-бутаноле (20 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют этил-2-

(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетат (3,4 г, 17,01 ммоль), ДИПЭА (4,45 мл, 25,5 ммоль) и йодид меди (200 мг). Реакционную смесь нагревают при 140°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют для удаления растворителя. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400) с градиентным элюированием 0-5% метанол в дихлорметане с получением этил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата (1 г, 30,3%). **ЖХ чистота:** 63,8%; **m/z:** 400,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₀H₂₉N₇O₂ расщ. мол. масса 399,50).

Стадия-4: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты

[00168] К раствору этил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата (0,950 г, 2,3 ммоль) в ТГФ:MeOH:H₂O (1:1:1) (15 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (0,199 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (430 мг, 51,6%). **ЖХ чистота:** 98,02%; **m/z:** 372 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₈H₂₅N₇O₂ расщ. мол. масса 371,45).

Стадия-5: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида

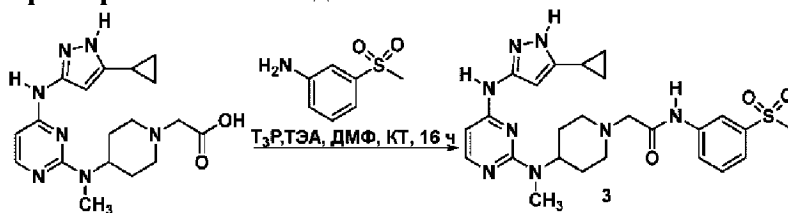
[00169] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,150 г, 0,4 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,2 мл, 2 ммоль), затем EDC.HCl (0,115 г, 0,6 ммоль) и HOBT (0,027 г, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. Затем добавляют 3-(трифторметил)анилин (0,052 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (30 мг, 20,78%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,28%; **m/z:** 515,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₂₉F₃N₈O расщ. мол. масса 514,6). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,11 (с, 1H), 7,85 (т, J= 7,6 Гц, 2H), 7,5 (т, J= 8 Гц, 1H), 7,42 (д, J= 8 Гц, 1H), 6,24-6,19 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,67-

4,61 (м, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,15-3,10 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

Стадия-6: Синтез N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетамида

[00170] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,150 г, 0,4 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют триэтиламин (0,2 мл, 2 ммоль), затем EDC.HCl (0,115 г, 0,6 ммоль) и HOBT (0,027 г, 0,026 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляют 2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрил (0,062 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакцию разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетамида (40 мг, 19,4%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,51%; **m/z:** 512,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₃N₉O рассчит. мол. масса 511,63). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,85 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8 Гц, 1H), 6,23-6,15 (м, 2H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,05-2,97 (м, 6H), 2,36-2,30 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 3H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,77-0,74 (м, 2H).

Пример 2: Синтез соединения 3

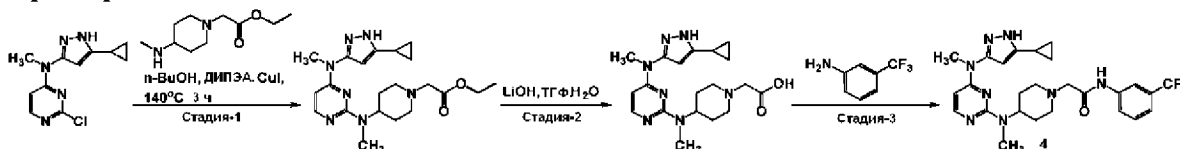


Стадия-1: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида

[00171] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,250 г, 0,67 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют 3-(метилсульфонил)анилин (0,115 г, 0,67 ммоль), триэтиламин (0,46 мл, 3,35 ммоль) затем T₃P (50% раствор в этилацетате) (1,28 мл, 2,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют 30% ДХМ в метаноле. Органический слой концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида (100 мг, 28,32%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,85%; **m/z:** 356,6 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₂N₈O₃S расщ. мол. масса 524,64). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,38 (с, 1H), 7,86 (д, J= 8,4 Гц, 2H), 7,75 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J= 8 Гц, 1H), 6,58-6,32 (м, 2H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,14 (с, 6H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,14-2,07 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,80-0,76 (м, 2H).

Пример 3: Синтез соединения 4



Стадия-1: Синтез этил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата

[00172] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амина (1 г, 4,0 ммоль) в n-BuOH (5 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют CuI (76 мг, 0,4 ммоль) и ДИПЭА (2,15 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем добавляют этил-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетат (1,2 г, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 140°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют для удаления растворителя с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием 230-400 силикагеля, элюированного 0-10% этилацетатом в петролейном эфире с получением этил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата (1,2 г, 75% выход). **ЖХ чистота:** 65,54%; **m/z:** 414,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₁H₃₁N₇O₂, расщ. мол. масса 413,53).

Стадия-2: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты

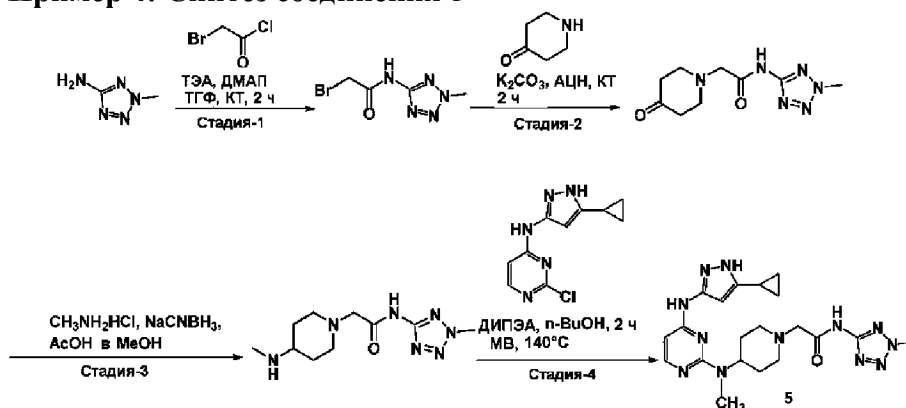
[00173] К перемешиваемому раствору этил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата (1,2 г, 2,9 ммоль) в ТГФ:MeOH:H₂O (3 мл) добавляют LiOH·H₂O (610 мг, 14,5 ммоль) и реакцию нагревают при 60°C в течение 3 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (1,2 г, неочищенный). **ЖХ чистота:**

85,18%; m/z : 386,3 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{19}H_{27}N_7O_2$, рассч. мол. масса 385,47).

Стадия-3: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида

[00174] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,26 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют ДИПЭА (0,1 мл, 0,76 ммоль) по каплям при 0°C, затем добавляют ГАТУ (198 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 5 мин и затем добавляют 3-(трифторметил)анилин (42 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (10 мг, 7,3%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,16%; m/z : 529,3 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{26}H_{31}F_3N_8O$, рассч. мол. масса 528,58). **1H ЯМР (400МГц, CD_3OD):** δ 8,07 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,54 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,25 (с, 2H), 3,11-3,08 (м, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 3H), 1,72-1,70 (м, 2H), 1,04-1,00 (м, 2H), 0,80-0,77 (м, 2H).

Пример 4: Синтез соединения 5



Стадия-1: Синтез 2-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)ацетамида

[00175] К охлажденному 0°C раствору 2-метил-2H-тетразол-5-амина (0,600 г, 6,06 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляют ДМАП (0,073 г, 0,606 ммоль), триэтиламин (1,26 мл, 9,09 ммоль) затем по каплям добавляют 2-бромацетилхлорид (0,58 мл, 6,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)ацетамида (700 мг, неочищенный). Неочищенный продукт как есть

берут на следующую стадию без дальнейшей очистки. **ЖХ чистота:** 76,4%; **m/z:** 222,4 [M+H]⁺ (Мол. формула C₄H₆BrN₅O рассч. мол. масса 220,2).

Стадия-2: Синтез N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетамида

[00176] К раствору 2-бром-N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)ацетамида (0,700 г, 3,18 ммоль) в АЦН (10 мл) добавляют карбонат калия (1,09 г, 7,95 ммоль) и пиперидин-4-он (0,315 г, 3,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетамида (500 мг, неочищенный). Неочищенный продукт берут на следующую стадию без дальнейшей очистки. **ЖХ чистота:** 74,9%; **m/z:** 239,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₉H₁₄N₆O₂ рассч. мол. масса 238,25).

Стадия-3: Синтез N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетамида

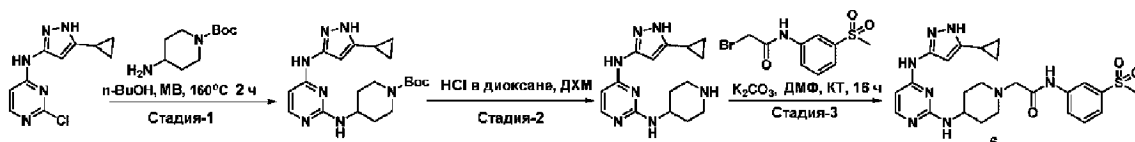
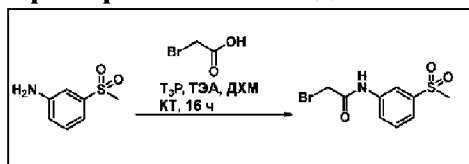
[00177] К раствору N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетамида (0,490 г, 2,05 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляют гидрохлорид метиламина (0,181 г, 2,67 ммоль) и (0,1 мл) уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Затем добавляют цианоборгидрид натрия (0,259 г, 4,1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления метанола. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетамида (130 мг, 24,16%). **ЖХ чистота:** 96,1%; **m/z:** 254,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₀H₁₉N₇O рассч. мол. масса 253,1).

Стадия-4: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил) ацетамида

[00178] К раствору N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетамида (120 мг, 0,47 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) в 8 мл микроволновой пробирке добавляют 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (33 мг, 0,14 ммоль) и ДИПЭА (0,2 мл, 1,14 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 140°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Реакцию отслеживают ЖХМС (50% оставшегося исходного материала). Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил) ацетамида (10 мг, 4,6%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,22%; **m/z:** 453,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₀H₂₈N₁₂O рассч. мол. масса 452,53). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7,84 (д, J= 6 Гц, 1H), 6,18 (д, J= 5,6 Гц, 2H), 4,65-4,57 (м, 1H), 4,30 (с, 3H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H),

3,05 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,08-2,02 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,75-1,72 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

Пример 5: Синтез соединения 6



Синтез 2-бром-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида

[00179] К раствору 2-бромуксусной кислоты (0,250 г, 1,81 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют 3-(метилсульфонил)анилин (309 мг, 1,81 ммоль), триэтиламин (0,5 мл, 3,62 ммоль), затем Т₃Р (50% раствор в этилацетате) (1,7 мл, 2,71 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage-Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-11% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-бром-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида (220 мг, 41,66%). **ЖХ чистота:** 75,28%; **m/z = 292** [M-H]⁻ (Мол. формула C₉H₁₀BrNO₃S, расщ. мол. масса 292,15).

Стадия-1: Синтез трет-бутил-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

[00180] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (587 мг, 2,5 ммоль) в н-бутаноле (10 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 160°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют для удаления н-бутанола. Полученный остаток растирают с дихлорметаном и петролейным эфиром с получением трет-бутил-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 20%), который используют на следующей стадии без очистки. **ЖХ чистота:** 65,74%; **m/z: 300,3** [M-Boc]⁺ (Мол. формула C₂₀H₂₉N₇O₂, расщ. мол. масса 399,50).

Стадия-2: Синтез N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина

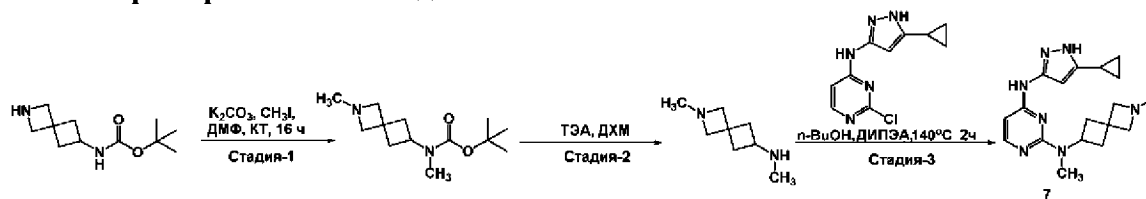
[00181] Раствор трет-бутил-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (1 мл) охлаждают до 0°C и добавляют 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакцию отслеживают ТСХ и после потребления исходного материала, реакционную смесь концентрируют с получением N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (100 мг, количественный выход) в виде соли HCl. **ЖХ чистота:** 88,25%; **m/z:** 300,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₅H₂₁N₇, расщ. мол. масса 299,38)

Стадия-3: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида

[00182] К перемешиваемому раствору N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (100 мг, 0,334 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют K₂CO₃ (92 мг, 0,668 ммоль) и 2-бром-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамид (97 мг, 0,334 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и полученное твердое вещество фильтруют. Твердое вещество промывают петролейным эфиром и сушат в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида (25 мг, 18%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 98,60%; **m/z:** 511,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₀N₈O₃S, расщ. мол. масса 510,62). **¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD):** δ 8,34 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,91-7,80 (м, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 6,20-6,10 (м, 2H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,48-2,43 (м, 2H), 2,09-2,05 (м, 2H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,90-1,69 (м, 2H), 0,99-0,83 (м, 2H), 0,75-0,67 (м, 2H).

Пример 6: Синтез соединения 7



Стадия-1: Синтез трет-бутилметил(2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)карбамата

[00183] К перемешиваемому раствору трет-бутил(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)карбамата (0,300 г, 1,41 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) добавляют карбонат калия (0,488 г, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин. Затем метилйодид (0,17 мл, 2,83 ммоль) добавляют по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутилметил(2-метил-2-

азаспиро[3,3]гептан-6-ил)карбамата (400 мг, количественный выход). **ЖХ чистота:** 99,58%; **m/z:** 241,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₃H₂₄N₂O₂ рассч. мол. масса 240,35).

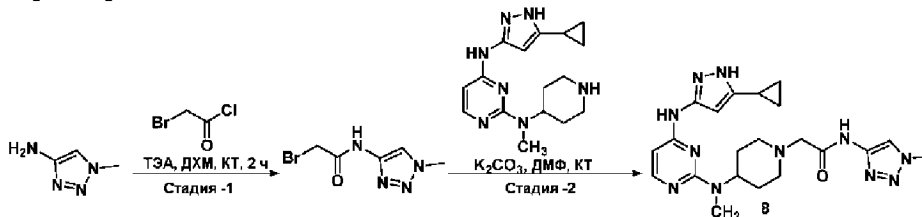
Стадия-2: Синтез N,2-диметил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амина

[00184] К перемешиваемому раствору трет-бутилметил(2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)карбамата (0,400 г, 1,66 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляют ТФК (2 мл). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ и после завершения потребления исходного материала, полученную смесь концентрируют и растирают с петролейным эфиром и концентрируют в высоком вакууме с получением N,2-диметил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амина в виде соли ТФК (300 мг, количественный выход). **ЖХ чистота:** 97,9%; **m/z:** 141,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₈H₁₆N₂ рассч. мол. масса 140,23).

Стадия-3: Синтез N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамина

[00185] К раствору N,2-диметил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амина (0,300 г, 2,14 ммоль) в н-бутаноле (5 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (0,251 г, 1,07 ммоль) и ДИПЭА (1,12 мл, 6,42 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 140°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют для удаления н-бутанола. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамина (80 мг, 11,09%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,64%; **m/z:** 340,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₈H₂₅N₇ рассч. мол. масса 339,45). **¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD):** δ 7,85 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 6,16 (д, J= 6 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 2,30 (с, 6H), 1,98-1,91 (м, 3H), 1,59-1,57 (м, 2H), 0,98-0,94 (м, 2H), 0,79-0,74 (м, 2H).

Пример 7: Синтез соединения 8



Стадия-1: Синтез 2-бром-N-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)ацетамида

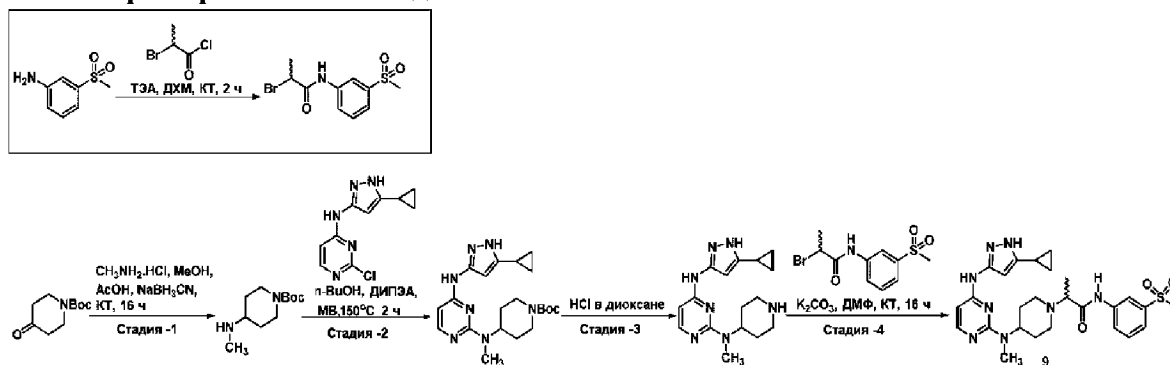
[00186] К охлажденному (0°C) раствору 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амина (200 мг, 2,03 ммоль) в дихлорметане (3 мл) по каплям добавляют триметиламин (0,48 мл, 3,45 ммоль) и 2-бромацетилхлорид (0,19 мл, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, полученную реакционную смесь гасят добавлением воды и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-N-(1-метил-

1Н-1,2,3-триазол-4-ил)ацетамида (150 мг, 33%) который используют на следующей стадии без очистки. **ЖХ чистота:** 88,9%; **m/z:** 221,0 [M+2]+H⁺ (Мол. формула C₅H₇BrN₄O, расщ. мол. масса 219,04).

Стадия-2: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)ацетамида

[00187] К перемешиваемому раствору N4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил) пиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,638 ммоль) в сухом ДМФ (4 мл) добавляют K₂CO₃ (176 мг, 1,276 ммоль) и 2-бром-N-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)ацетамид (140 мг, 0,638 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой и экстрагируют с использованием 10% метанола в дихлорметане. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенное соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)ацетамида (23 мг, 8%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,5%; **m/z:** 452,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₁H₂₉N₁₁O, расщ. мол. масса 451,54). **¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD):** δ 8,15 (с, 1Н), 7,86 (д, J= 4,8 Гц, 1Н), 6,25-6,14 (м, 2Н), 4,66-4,58 (м, 1Н), 4,11 (с, 3Н), 3,29 (с, 2Н), 3,11-3,09 (м, 2Н), 3,05 (с, 3Н), 2,47-2,42 (м, 2Н), 2,07-2,03 (м, 2Н), 1,94-1,91 (м, 1Н), 1,74-1,71 (м, 2Н), 1,02-0,98 (м, 2Н), 0,79 -0,74 (м, 2Н).

Пример 8: Синтез соединения 9



Синтез 2-бром-N-(3-(метилсульфонил)фенил)пропенамида

[00188] К охлажденному (0°C) раствору 3-(метилсульфонил)анилина (500 мг, 2,9 ммоль) в ДХМ по каплям добавляют триэтиламин (0,6 мл, 4,35 ммоль) и 2-бромпропаноилхлорид (540 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают с помощью Biotage Isolera с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с градиентным

элюированием 0-40% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-бром-N-(3-(метилсульфонил)фенил)пропенамида (400 мг, 44%). **ЖХ чистота:** 65%; **m/z:** 308,0 $[M+2H]^+$ (Мол. формула $C_{10}H_{12}BrNO_3S$, рассч. мол. масса 306,17).

Стадия-1: Синтез трет-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата

[00189] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2 г, 10,0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют каталитическую уксусную кислоту (0,2 мл) и гидрохлорид метиламина (1 г, 15 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют цианоборгидрид натрия (1,2 г, 20 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Расходование исходного материала отслеживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного раствора карбоната натрия и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 97%), который используют на следующей стадии без очистки. **ЖХ чистота:** 97,43%; **m/z:** 215,3 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{11}H_{22}N_2O_2$, рассч. мол. масса 214,31).

Стадия-2: Синтез трет-бутил-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

[00190] К смеси 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (1,08 г, 4,6 ммоль) и трет-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,3 ммоль) в н-бутаноле (20 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют ДИПЭА (2,3 мл, 13,94 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 150°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют для удаления н-бутанола. Полученный остаток растирают с дихлорметаном и петролейным эфиром с получением трет-бутил-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, неочищенный), который используют на следующей стадии без очистки. **ЖХ чистота:** 38%; **m/z:** 414,4 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{21}H_{31}N_7O_2$, рассч. мол. масса 413,53).

Стадия-3: Синтез N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина

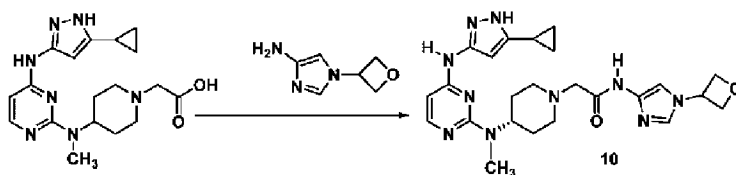
[00191] К охлажденному (0°C) раствору трет-бутил-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют 4M хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (8 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию отслеживают ТСХ и после потребления исходного материала, реакционную смесь концентрируют с получением остатка. Остаток промывают ДХМ и концентрируют с получением N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (450 мг) в виде соли HCl. **ЖХ чистота:** 98,7%; **m/z:** 314,0 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{16}H_{23}N_7$, рассч. мол. масса 313,41).

Стадия-4: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-

ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)пропенамида

[00192] К перемешиваемому раствору N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,638 ммоль) в сухом ДМФ (4 мл) добавляют K_2CO_3 (176 мг, 1,276 ммоль) и 2-бром-N-(3-(метилсульфонил)фенил)пропенамид (195 мг, 0,638 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой и экстрагируют с использованием 10% метанола в дихлорметане. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)пропенамида (24 мг, 7%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,4%; **m/z:** 539,2 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{26}H_{34}N_8O_3S$, расщ. мол. масса 538,67). **1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD):** δ 8,34 (с, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,71-7,59 (м, 2H), 6,23-6,12 (м, 2H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 5H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 3H), 1,89-1,90 (м, 2H), 1,57-1,36 (м, 4H), 0,97-0,94 (м, 2H), 0,77-0,74 (м, 2H).

Пример 9: Синтез соединения 10

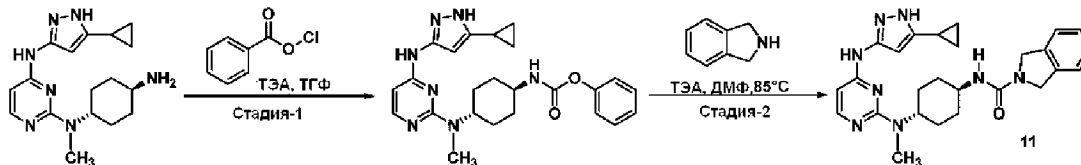


Стадия-1: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)ацетамида

[00193] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (70 мг, 0,485 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют ТЭА (0,2 мл, 1,45 ммоль) затем добавляют ТЗР (1 мл, 1,45 ммоль, 50% в EtOAc). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 5 мин, добавляют затем 1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (180 мг, 0,485 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Органический слой сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)ацетамида (11 мг, 4,6%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,16%; **m/z:** 493,3 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{24}H_{32}N_{10}O_2$, расщ. мол. масса 492,59). **1H**

ВТЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 6,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,45-5,40 (м, 1H), 5,10 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,87 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,24 (с, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,51-2,46 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,02-0,98 (м, 2H), 0,77-0,74 (м, 2H).

Пример 10: Синтез соединения 11



Стадия-1: Синтез фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата

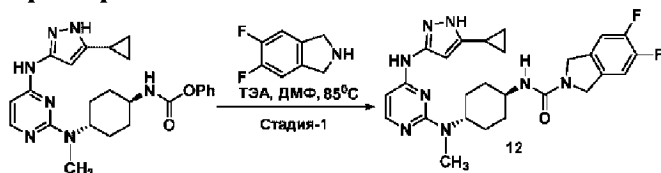
[00194] К перемешиваемому раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (335 мг, 1,024 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляют триэтиламин (1,29 мл, 9,220 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем добавляют ангидрид бензойного гипохлорита (0,133 мл, 1,024 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью Biotage isolera с использованием диоксида кремния 230-400 меш с элюированием 0-100% петролейным эфиром в этилацетате с получением фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (100 мг, 22,22%). **ЖХ чистота:** 75,13%; **m/z:** 448,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₂₉N₇O₂, рассч. мол. масса 447,5).

Стадия-2: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)изоиндолин-2-карбоксамид

[00195] К перемешиваемому раствору фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (90 мг, 0,201 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл) добавляют триэтиламин (0,084 мл, 0,604 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и добавляют изоиндолин (23,95 мг, 0,201 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 16 ч. После полного превращения исходного материала (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)изоиндолин-2-

карбоксамид (15 мг, 15,78%). **ЖХ чистота:** 97,60%; **m/z:** 473,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₂N₈O, расщ. мол. масса 472,6). **¹H ЯМР (400МГц, MeOD):** δ 7,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 4H), 6,38-6,36 (м, 2H), 4,69 (с, 4H), 4,66-4,55 (м, 1H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,19-2,17 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,88-1,86 (м, 4H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,07-1,05 (м, 2H), 0,79-0,73 (м, 2H).

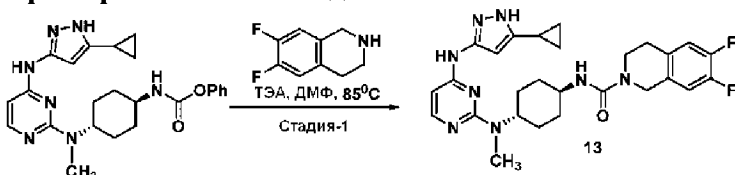
Пример 11: Синтез соединения 12



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-5,6-дифторизоиндолин-2-карбоксамид

[00196] К перемешиваемому раствору фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (80 мг, 0,178 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,075 мл, 0,536 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и добавляют 5,6-дифторизоиндолин (34,18 мг, 0,223 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 16 ч. После полного превращения исходного материала (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-5,6-дифторизоиндолин-2-карбоксамид (20 мг, 22,22%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,45%; **m/z:** 509,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₀F₂N₈O, расщ. мол. масса 508,58). **¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆):** δ 11,92 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 6,18-6,04 (м, 3H), 4,58 (с, 4H), 4,57-4,51 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,95-1,85 (м, 3H), 1,70-1,62 (м, 4H), 1,47-1,37 (м, 2H), 0,93-0,90 (м, 2H), 0,71-0,67 (м, 2H).

Пример 12: Синтез соединения 13

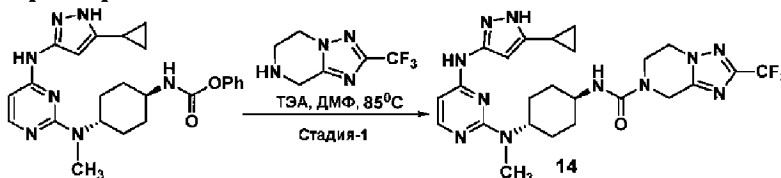


Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-6,7-дифторизоиндолин-2(1H)-карбоксамид

[00197] К перемешиваемому раствору фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-

пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (80 мг, 0,178 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,075 мл, 0,536 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и добавляют 6,7-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (30,24 мг, 0,178 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 16 ч. После полного превращения исходного материала (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-6,7-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (25 мг, 26,88%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,20%; **m/z:** 522,9 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₇H₃₂F₂N₈O, расщ. мол. масса 522,60). **¹H ЯМР (400МГц, MeOD):** δ 7,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,20-6,16 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,66-3,63 (м, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,09-2,06 (м, 2H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 4H), 1,54-1,50 (м, 3H), 1,01-0,96 (м, 2H), 0,77-0,74 (м, 2H).

Пример 13: Синтез соединения 14

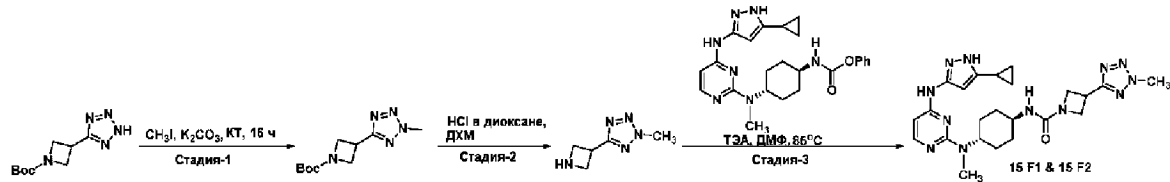


Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7(8H)-карбоксамида

[00198] К перемешиваемому раствору фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (130 мг, 0,290 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,12 мл, 0,872 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и добавляют 2-(трифторметил)-5,6-дигидро-8H-7[1,2,4]триазоло[5,1-c]пиазин (55,5 мг, 0,290 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 16 ч. После полного превращения исходного материала (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7(8H)-карбоксамида (40 мг, 25,31%). **ЖХ чистота:** 99,89%; **m/z:** 546,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₀F₃N₁₁O, расщ. мол. масса 545,58). **¹H ЯМР**

(400МГц, CD₃OD): δ 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,50-6,29 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,57-4,51 (м, 1H), 4,30 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,01 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,75-3,62 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 4H), 1,53-1,49 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

Пример 14: Синтез соединений 15 F1 & 15 F2



Стадия-1: Синтез трет-бутил-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата

[00199] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2H-тетразол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,888 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляют карбонат калия (122,6 мг, 0,888 ммоль), затем добавляют метилиодид по каплям при 0°C (0,05 мл, 0,924 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ЖХМС), реакционную смесь фильтруют через слой целита. Органический слой концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 94,33%). **ЖХ чистота:** 52,47%, 30,69%; **m/z:** 240,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₀H₁₇N₅O₂ расщ. мол. масса 239,28).

Стадия-2 : Синтез 5-(азетидин-3-ил)-2-метил-2H-тетразола

[00200] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,836 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют 4 М HCl в диоксане (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-(азетидин-3-ил)-2-метил-2H-тетразола (150 мг, количественный выход). **ЖХ чистота:** 39,6 & 59%; **m/z:** 140,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₅H₉N₅ расщ. мол. масса 139,16).

Стадия-3: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

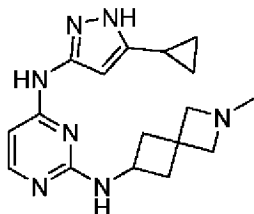
[00201] К перемешиваемому раствору фенил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (200 мг, 0,447 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,18 мл, 1,342 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и добавляют 5-(азетидин-3-ил)-2-метил-2H-тетразол (62,1 мг, 0,447 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (15 F1, 12 мг) и (15 F2, 14 мг) в виде свободного основания.

Данные соединения 15 F1: ЖХ чистота: 99,46%; **m/z:** 493,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₃H₃₂N₁₂O, расч. мол. масса 492,59). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,88 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,13-6,09 (м, 2H), 4,44-4,24 (м, 3H), 4,22-4,02 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,66-3,55 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 4H), 1,51-1,47 (м, 2H), 0,99-0,95 (м, 2H), 0,75-0,72 (м, 2H).

Данные соединения 15 F2: ЖХ чистота: 99,31%; **m/z:** 493,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₃H₃₂N₁₂O, расч. мол. масса 492,59). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,88 (д, J=6 Гц, 1H), 6,11 (д, J=6 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,40-4,35 (м, 5H), 4,19-4,12 (м, 3H), 3,66-3,56 (м, 1H), 3,0 (с, 3H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,78-1,72 (м, 4H), 1,50-1,46 (м, 2H), 0,98-0,95 (м, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H).

Пример 15: Синтез соединения 16



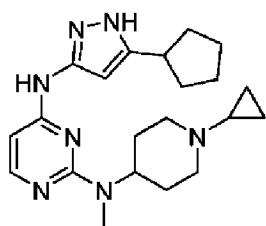
16

N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамин

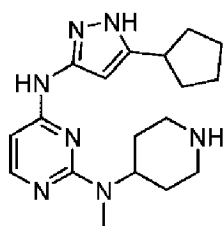
[00202] Смесь 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (100 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.), 2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амина (107 мг, 0,85 ммоль, 2,0 экв.) и этилбис(пропан-2-ил)амина (0,22 мл, 1,27 ммоль, 3,0 экв.) и этанола (6,0 мл) нагревают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением пены, которую очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в основных условиях с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (14 мг, 0,04 ммоль, 10%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,15 мин, **m/z=326,2 [M+H]⁺**. **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,83 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,19 (д, J=41,0 Гц, 2H), 4,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,86 (тт, J=8,7, 4,9 Гц, 1H), 1,79 (д, J=4,2 Гц, 2H), 1,37 (дд, J=4,3, 1,8 Гц, 2H), 0,90 (дт, J=8,7, 3,2 Гц, 2H), 0,69-0,63 (м, 2H).

Пример 16: Синтез соединений 17 и 18

N4-(5-Циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин и N4-(5-Циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин



17

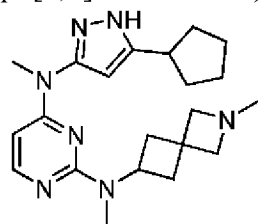


18

[00203] Смесь 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (100 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), 1-циклопропил-N-метилпиперидин-4-амина (117 мг, 0,76 ммоль, 2,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (198 мл, 1,14 ммоль, 3,0 экв.) в этаноле (3 мл) нагревают в микроволновом реакторе при 120°C, мощность=50, в течение 15 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают с помощью преп-ВЭЖХ с обращенной фазой с получением двух продуктов в виде твердых веществ: **17** (43,0 мг, 0,113 ммоль, 29,7%) **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): вы 1,76 мин, $m/z=382,5$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 9,43 (ш, 1H), 7,83 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,39 (ш, 1H), 6,10 (ш, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,31-2,21 (м, 2H), 2,02 (с, 2H), 1,76-1,49 (м, 11H), 0,42 (дт, $J=6,1, 3,0$ Гц, 2H), 0,30 (п, $J=4,0$ Гц, 2H). **18** (21 мг, 0,062 ммоль, 16%) **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): вы 1,31 мин, $m/z=342,1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,85 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 4,44 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 3,08-2,87 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 1,99 (с, 2H), 1,80 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,74-1,50 (м, 6H), 1,12 (кв, $J=13,1, 11,1$ Гц, 2H).

Пример 17: Синтез соединения 19

N4-(5-Циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметил-N2-(2-метил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамин



19

[00204] Параформальдегид (20 мг, 0,42 ммоль, 1,5 экв.) добавляют к раствору N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (6 мл). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч, затем обрабатывают дополнительной загрузкой $NaBH_3CN$ (53 мг, 0,85 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (кислые условия). Полученный продукт загружают в колонку SCX, промывают метанолом, затем элюируют с использованием аммиака в метаноле. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (45 мг, 0,12 ммоль, 42%).

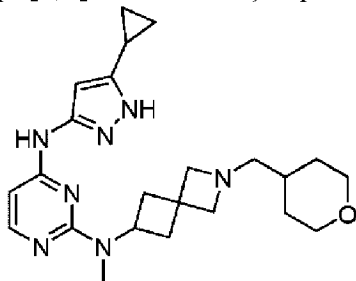
СВЭЖХ-МС (Основной способ, 4 мин) в 1,55 мин, $m/z=382,5=[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,51 (с, 1H), 7,17 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,91 (д, $J=10,4$ Гц, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,90 (с, 1H), 2,32 (с, 2H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,10 (с, 6H), 1,92 (д, $J=11,3$ Гц, 4H), 1,69-1,54 (м, 6H).

Пример 18: Общая методика N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусная кислота)

[00205] К раствору N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) (150 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6,0 мл) добавляют карбонат калия (149 мг, 1,08 ммоль, 4,0 экв.), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь обрабатывают раствором алкила/бензилгалогенида (1,0 экв.) в ТГФ (2 мл), затем нагревают при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), подщелачивают 1 М NaOH (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают с помощью автоматизированной колоночной флэш-хроматографией над силикагелем (4 г картридж Tellos), элюируя градиентом растворителя MeOH в ДХМ с получением желаемого продукта.

Пример 19: Синтез соединения 20

N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-{2-[(оксан-4-ил)метил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил} пиримидин-2,4-диамин

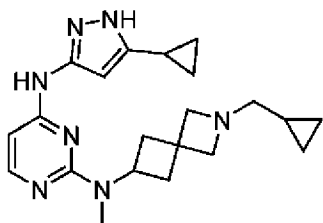


20

[00206] Соединение **20** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (41 мг, 0,2 ммоль, 36%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в 1,47 мин, m/z 424,4 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн: 11,94 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,04 (п, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J=11,1, 2,8$ Гц, 1H), 3,27-3,19(м, 4H), 3,06 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,25 (с, 2H), 2,23 (с, 2H), 2,21 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,86 (тт, $J=8,5, 4,9$ Гц, 1H), 1,54 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,10 (квд, $J=11,6, 4,1$ Гц, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H), 0,69-0,63 (м, 2H).

Пример 20: Синтез соединения 21

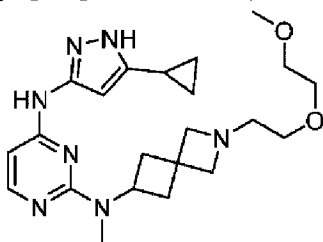
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(2-(циклопропилметил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

**21**

[00207] Соединение **21** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием (бромметил)циклопропана, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (44 мг, 0,12 ммоль, 43%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,50 мин, $m/z=380,3$ $[M+H]^+$. **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,94 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,84 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,05 (п, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,24 (д, $J=8,8$ Гц, 4H), 2,18 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,90-1,80 (м, 1H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,73-0,63 (м, 3H), 0,39-0,31 (м, 2H), 0,06 (д, $J=4,1$ Гц, 2H).

Пример 21: Синтез соединения 22

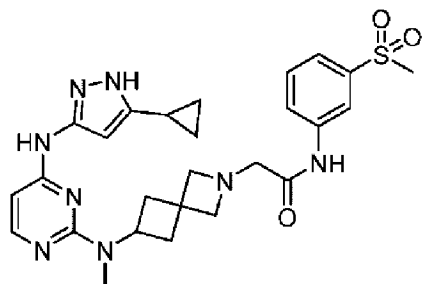
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

**22**

[00208] Соединение **22** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (22 мг, 0,05 ммоль, 19%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,39 мин, $m/z=428,3$ $[M+H]^+$. **¹H-ЯМР** (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 5,05-4,91 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 8H), 3,36 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,67 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,46-2,29 (м, 4H), 1,90 (тд, $J=8,4$, 4,4 Гц, 1H), 0,98 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 0,76-0,68 (м, 2H).

Пример 22: Синтез соединения 23

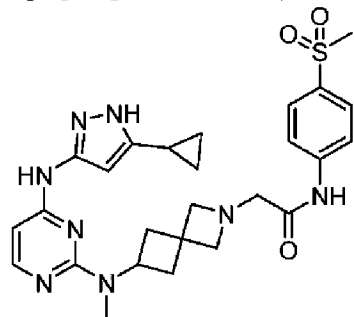
2-(6-(((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамид

**23**

[00209] Соединение **23** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпириимидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 2-хлор-N-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (35 мг, 0,07 ммоль, 52%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в 1,46 мин, $m/z=537,2$ $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,30-8,28 (м, 1H), 7,92 (дт, $J=6,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 6,19 (с, 2H), 5,07 (п, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,31 (д, $J=8,9$ Гц, 4H), 1,83 (тд, $J=8,6, 4,3$ Гц, 1H), 0,89-0,82 (м, 2H), 0,72-0,57 (м, 2H).

Пример 23: Синтез соединения 24

2-(6-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пириимидин-2-ил)(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид

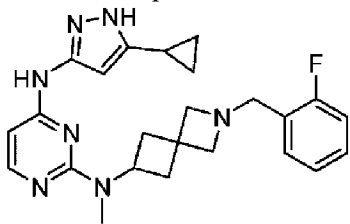
**24**

[00210] Соединение **24** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпириимидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 2-хлор-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (46 мг, 0,09 ммоль, 48%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 2 мин): в 1,45 мин, 537,2 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,95 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,93-7,79 (м, 5H), 6,20 (с, 2H), 5,08 (п, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,31 (д, $J=8,8$ Гц, 4H), 1,83 (тд, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 0,86 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 0,68-0,60 (м, 2H).

Пример 24: Синтез соединения 25

N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(2-(2-фторбензил)-2-азаспиро[3,3]гептан-

6-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

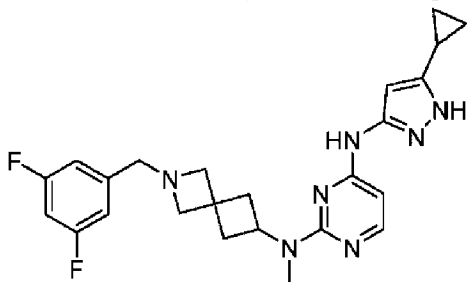


25

[00211] Соединение **25** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (13 мг, 0,03 ммоль, 17%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,80 мин, m/z : 434,3 $[M+H]^+$. **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,92 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,17 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,25 (с, 2H), 1,79 (тт, $J=8,6, 5,0$ Гц, 1H), 0,88-0,79 (м, 1H), 0,66-0,58 (м, 2H).

Пример 25: Синтез соединения 26

N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(2-(3,5-дифторбензил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

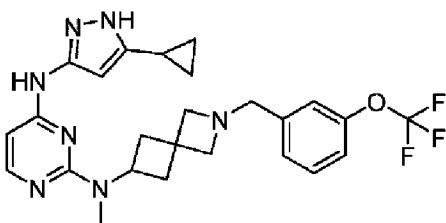


26

[00212] Соединение **26** получают согласно общей методике для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (6 мг, 0,01 ммоль, 7,5%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,87 мин, m/z : 452,3 $[M+H]^+$. **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,90 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,07 (тт, $J=9,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 6,16 (с, 2H), 5,05 (п, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,29 (с, 2H), 2,26 (с, 2H), 1,80 (тт, $J=8,6, 4,9$ Гц, 1H), 0,87-0,80 (м, 2H), 0,62 (дт, $J=6,6, 3,2$ Гц, 2H).

Пример 26: Синтез соединения 27

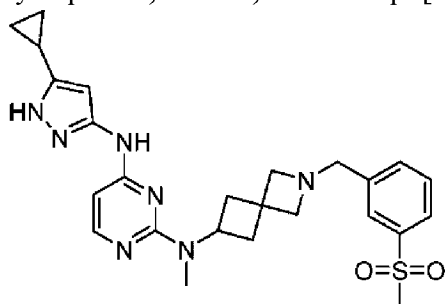
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(2-(3-(трифторметокси)бензил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамин

**27**

[00213] Соединение **27** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-(бромметил)-3-(трифторметокси)бензола, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (32 мг, 0,06 ммоль, 35%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 2,03 мин, m/z : 500,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,91 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 7,83 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,05 (п, J=8,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,28 (с, 2H), 2,26 (с, 2H), 1,78 (тт, J=8,7, 5,1 Гц, 1H), 0,85-0,76 (м, 2H), 0,65-0,58 (м, 2H).

Пример 27: Синтез соединения 28

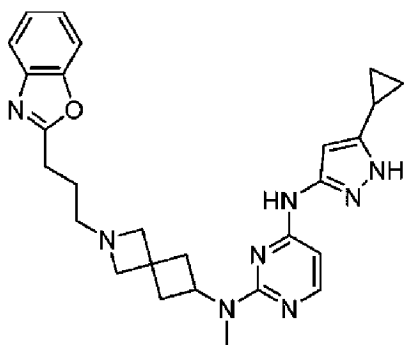
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(2-(3-(метилсульфонил)бензил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамин

**28**

[00214] Соединение **28** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-(бромметил)-3-(метилсульфонил)бензола, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (15 мг, 0,03 ммоль, 26%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,52 мин, m/z 494,2 [M+H]⁺. **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,86-7,77 (м, 3H), 7,64-7,56 (м, 2H), 6,17 (с, 2H), 5,06 (п, J=8,8 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,28 (д, J=8,7 Гц, 4H), 1,78 (тд, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 0,87-0,78 (м, 2H), 0,66-0,56 (м, 2H).

Пример 28: Синтез соединения 29

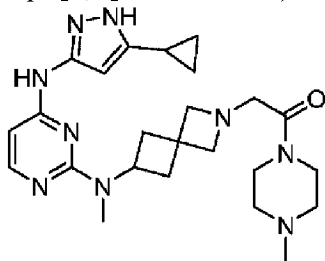
N2-(2-(3-(Бензо[d]оксазол-2-ил)пропил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

**29**

[00215] Соединение **29** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 2-(3-хлорпропил)бензо[d]оксазола, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (4 г, 0,01 ммоль, 3%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,74 мин, m/z 485,3 [M+H]⁺. **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,93 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,83 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,66 (тт, J=7,6, 2,6 Гц, 2H), 7,37-7,29 (м, 2H), 6,18 (с, 2H), 5,03 (п, J=8,7 Гц, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,92 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,43 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,26-2,16 (м, 4H), 1,86 (тд, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 1,78 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,24 (с, 1H), 0,91 (д, J=8,0 Гц, 2H), 0,69-0,61 (м, 2H).

Пример 29: Синтез соединения 30

2-(6-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он

**30**

[00216] Соединение **30** получают согласно общей методике согласно Примеру 18 для N-алкилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием гидрохлорида 1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он, с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (2,5 мг, 0,01 ммоль, 4%). **СВЭЖХ-МС**: (Основной способ, 4 мин) ву=1,26 мин, m/z 466,4 [M+H]⁺, **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,83 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,04 (п, J=8,8 Гц, 1H), 3,39 (с, 4H), 3,30 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,30-2,18 (м, 8H), 2,16 (с, 3H), 1,85 (тд, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 0,92 (д, J=8,3 Гц, 2H), 0,65 (дт, J=6,7, 3,3 Гц, 2H).

Пример 30: Общая методика N-ацилирования N2-{2-Азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина;

бис(трифторуксусной кислоты) из карбоновых кислот

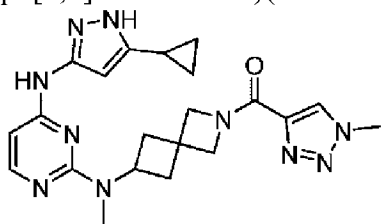
[00217] К перемешиваемому раствору N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (150 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в N, N-диметилформамиде (0,8 мл) добавляют N, N-диизопропилэтиламин, затем 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (59 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и гексафтор- λ^5 -фосфанида 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1 λ^5 -[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ий-1-илий-3-олата (210 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением желаемого продукта.

Пример 31: Общая методика N-ацилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) из хлорангидридов

[00218] К раствору N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,3 мл) добавляют карбонат калия (100 мг, 0,72 ммоль, 4,0 экв.), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем охлаждают до 0°C и обрабатывают раствором хлорангидрида (1,0 экв.) в ТГФ (1 мл). Ледяную баню затем удаляют, и перемешивание продолжают до завершения реакции, определенного анализом ЖХМС (1-18 ч). Реакционную смесь разделяют между водой (25 мл) и этилацетатом (3×25 мл), и объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с основным модификатором, с получением желаемого соединения.

Пример 32. Синтез соединения 31

(6-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанон



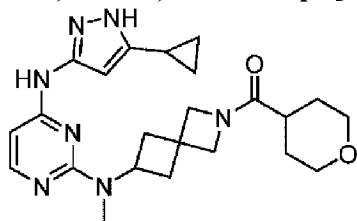
31

[00219] Соединение **31** получают согласно общей методике согласно Примеру 30 для N-ацилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (57 мг, 0,13 ммоль, 29%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,28 мин, m/z 435,3 [M+H]⁺, **1H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,7, 1,6 Гц, 1H), 6,20 (с, 2H), 5,10 (п, J=8,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 4,02 (с, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,42 (дд, J=8,9, 3,3 Гц,

4H), 1,89 (тт, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 0,92 (ддт, J=10,6, 6,3, 3,1 Гц, 2H), 0,71-0,63 (м, 2H).

Пример 33. Синтез соединения 32

(6-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2 азаспиро[3,3]гептан-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон

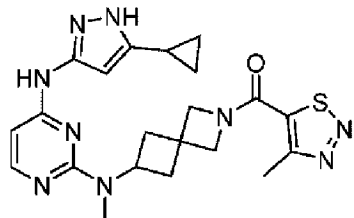


32

[00220] Соединение **32** получают согласно общей методике согласно Примеру 31 для N-ацилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорида с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (40 мг, 0,09 ммоль, 51%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин) в/у 1,32 мин, m/z 438,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 9,38 (с, 1H), 7,87-7,80 (м, 1H), 6,19 (с, 2H), 5,07 (п, J=8,8 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,85 (ддд, J=10,8, 6,8, 3,3 Гц, 2H), 3,80 (с, 1H), 3,31 (дт, J=6,4, 3,5 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,43 (дд, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 2,37 (д, J=8,8 Гц, 4H), 1,87 (дд, J=8,9, 4,6 Гц, 1H), 1,51 (квд, J=8,6, 8,2, 4,0 Гц, 4H), 0,93 (д, J=8,1 Гц, 2H), 0,67 (тт, J=6,5, 3,1 Гц, 2H).

Пример 34. Синтез соединения 33

(6-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2 азаспиро[3,3]гептан-2-ил)(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)метанон



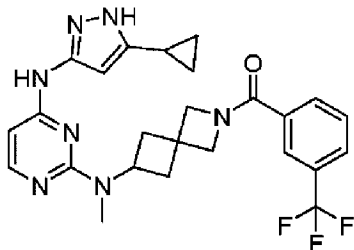
33

[00221] Соединение **33** получают согласно общей методике согласно Примеру 31 для N-ацилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбонилхлорида с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (14 мг, 0,03 ммоль, 17%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в/у 1,46 мин, m/z 452,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,93 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,14-5,01 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,20 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,01-2,96 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,42 (д, J=8,6 Гц, 4H), 1,88 (с, 1H), 0,93 (с, 1H), 0,84 (д, J=6,9 Гц, 1H), 0,66 (д, J=11,9 Гц, 2H).

Пример 35. Синтез соединения 34

(6-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-

азаспиро[3,3]гептан-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)метанон



34

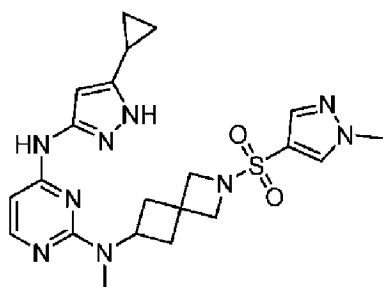
[00222] Соединение **34** получают согласно общей методике согласно Примеру 31 для N-ацилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 3-(трифторметил)бензоилхлорид с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (39 мг, 0,08 ммоль, 44%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,76 мин, m/z 498,2 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,95 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,98-7,79 (м, 4H), 7,70 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,08 (дт, $J=23,5, 8,7$ Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 2,98 (д, $J=8,2$ Гц, 3H), 2,41 (д, $J=8,6$ Гц, 4H), 1,91-1,70 (м, 1H), 0,94 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 0,74 (с, 1H), 0,71-0,65 (м, 1H), 0,62-0,56 (м, 1H).

Пример 36. Общая методика N-сульфонилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты)

[00223] Карбонат калия (100 мг, 0,72 ммоль, 4,0 экв.) добавляют к раствору N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) при температуре окружающей среды, и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем добавляют сульфонилхлорид (1,0 экв.) одной порцией при 0°C, и полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), подщелачивают 1 М NaOH (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3 \times 20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают с помощью автоматизированной колоночной флэш-хроматографией над силикагелем (4 г картридж Tellos), элюируя градиентом растворителя MeOH в ДХМ с получением желаемого продукта.

Пример 37. Синтез соединения 35

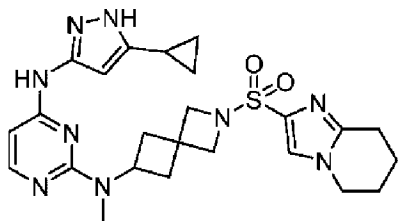
N4-(5-Циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}пиримидин-2,4-диамин)

**35**

[00224] Соединение **35** получают согласно общей методике согласно Примеру 36 для N-сульфонилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (53 мг, 0,11 ммоль, 63%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в 1,39 мин, m/z 470,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,89 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 4,95 (п, J=8,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 2H), 2,11 (тд, J=8,6, 2,8 Гц, 2H), 1,86 (тд, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 0,94 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 2H), 0,73-0,61 (м, 2H).

Пример 38. Синтез соединения 36

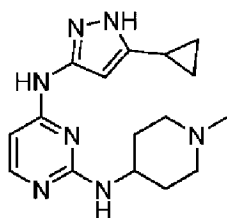
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(2-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)сульфонил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамин

**36**

[00225] Соединение **36** получают согласно общей методике согласно Примеру 36 для N-сульфонилирования N2-{2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) с использованием 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-сульфонилхлорида с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (54 мг, 0,11 ммоль, 59%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в 1,40 мин, m/z 510,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,95 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 7,82 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,17 (с, 2H), 4,93 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,02 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,76 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,11 (т, J=9,9 Гц, 2H), 1,92-1,81 (м, 5H), 0,96-0,89 (м, 2H), 0,68-0,60 (м, 2H).

Пример 39. Синтез соединения 37

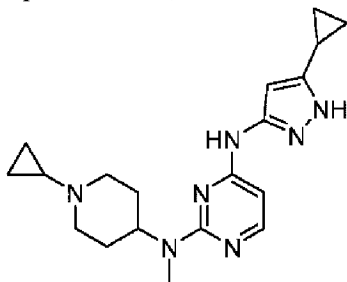
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(1-метилпиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

**37**

[00226] Смесь 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (200 мг, 0,849 ммоль, 1,0 экв.), 1-метилпиперидин-4-амина (3,2 мл, 26 ммоль, 30 экв.) нагревают в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищают непосредственно ВЭЖХ с обращенной фазой в основных условиях получением желаемого соединения в виде твердого вещества (43 мг, 0,14 ммоль, 16%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в 1,18 мин, m/z 314,0 $[M+H]^+$, **¹H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 11,94 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,68-5,75 (м, 3H), 3,62 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,88 (д, $J=41,2$ Гц, 5H), 1,47 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 0,90 (с, 2H), 0,67 (с, 2H).

Пример 40. Синтез соединения 38

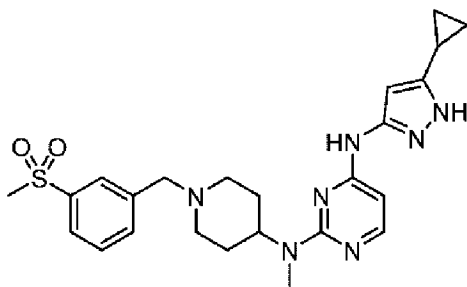
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

**38**

[00227] Смесь 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (250 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.), 1-циклопропил-N-метилпиперидин-4-амина (245 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.), *n*-бутанола (2,7 мл) и N, N-диизопропилэтиламина (0,37 мл, 2,12 ммоль, 2,0 экв.) нагревают при 125°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением черного масла, которое очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с основным модификатором с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (41 мг, 0,12 ммоль, 11%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): в 1,54 мин, m/z 354,3 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,95 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,33-5,97 (м, 2H), 4,63-4,50 (м, 1H), 3,04 (д, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,26 (т, $J=11,3$ Гц, 2H), 1,87 (тт, $J=8,7, 5,0$ Гц, 1H), 1,73-1,49 (м, 5H), 0,98-0,89 (м, 2H), 0,72-0,66 (м, 2H), 0,43 (дт, $J=6,1, 3,0$ Гц, 2H), 0,32-0,27 (м, 2H).

Пример 41. Синтез соединения 39

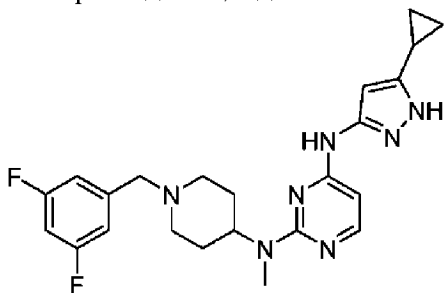
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(1-(3-(метилсульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

**39**

[00228] Карбонат калия (153 мг, 1,11 ммоль, 4,0 экв.) добавляют к раствору N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) (150,0 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (3,0 мл) и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. 1-(Бромметил)-3-метансульфонилбензол (76 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв.) добавляют к реакции при 0°C, и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), подщелачивают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде остатка. Этот продукт растворяют в MeOH (5 мл) и загружают на картридж SCX, который промывают MeOH (20 мл). Картридж SCX затем ополаскивают 2 М NH₃ в MeOH (20 мл). Элюент концентрируют с получением соединения в виде масла, которое очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с основным модификатором с получением желаемого соединения (42,5 мг, 0,09 ммоль, 32%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,49 мин, m/z 482,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 7,87-7,80 (м, 3H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,29-6,00 (м, 2H), 4,62-4,50 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,98-2,90 (м, 5H), 2,11 (т, J=11,5 Гц, 2H), 1,90-1,71 (м, 3H), 1,57 (д, J=11,8 Гц, 2H), 0,98-0,91 (м, 2H), 0,71-0,65 (м, 2H).

Пример 42. Синтез соединения 40

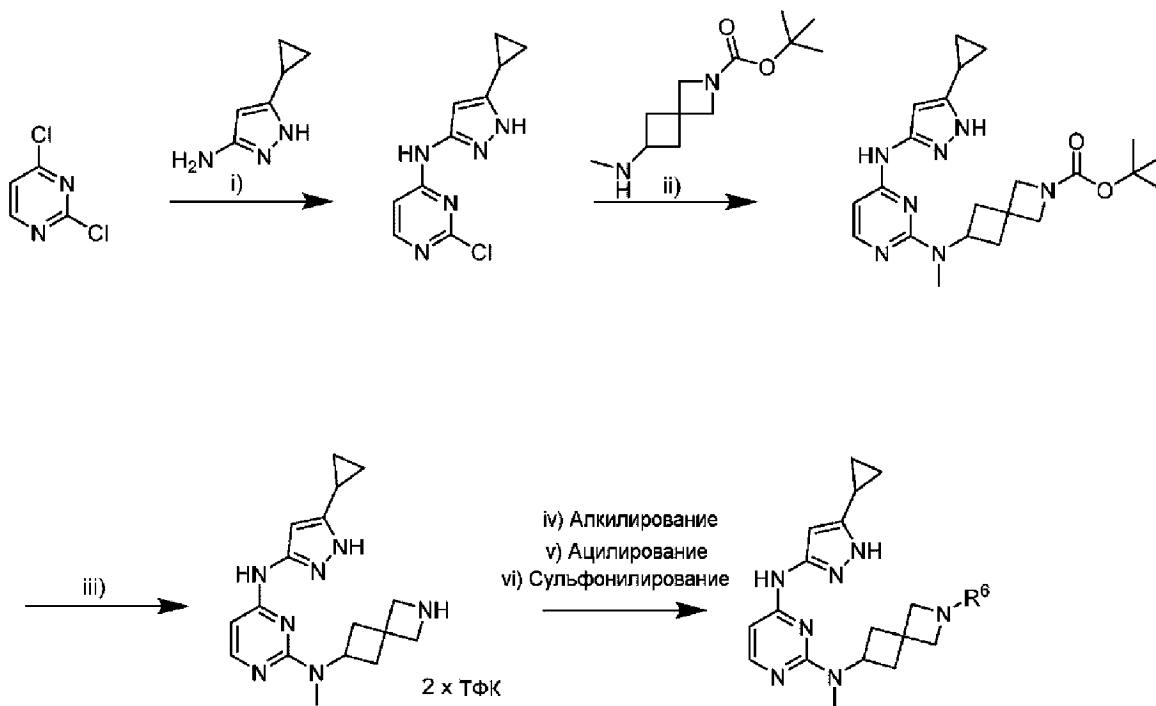
N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-(1-(3,5-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин

**40**

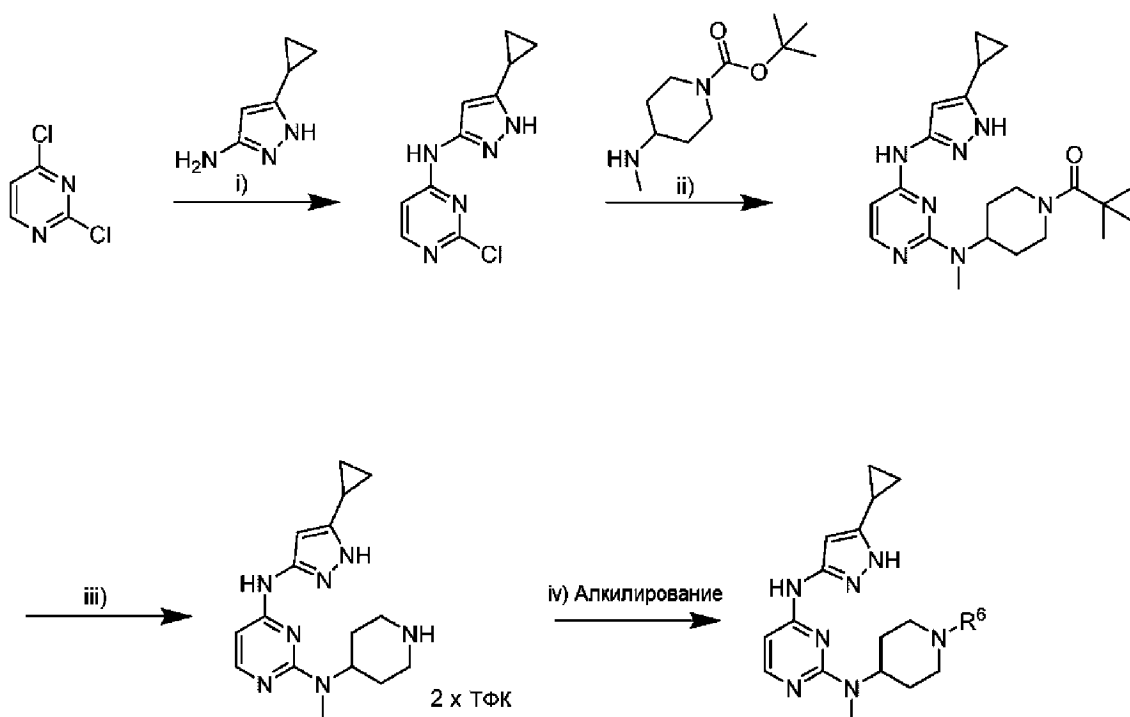
[00229] Карбонат калия (102 мг, 0,74 ммоль, 4,0 экв.) добавляют к раствору N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты) (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (2,0 мл), и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. 1-

(Бромметил)-3,5-дифторбензол (26 мл, 0,20 ммоль, 1,1 экв.) добавляют к реакции при 0°C и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), подщелачивают насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), затем экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде остатка. Этот продукт растворяют в метаноле и загружают в картридж SCX, который промывают метанолом (20 мл) и затем элюируют 2М NH₃ в MeOH (20 мл). Элюент концентрируют досуха при пониженном давлении, и остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с основным модификатором с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (34 мг, 0,08 ммоль, 42%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): ву 1,95 мин, m/z 440,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,83 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,17-6,99 (м, 3H), 6,28-6,03 (м, 2H), 4,62-4,48 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,97-2,87 (м, 5H), 2,10 (т, J=11,4 Гц, 2H), 1,90-1,72 (м, 3H), 1,56 (д, J=11,7 Гц, 2H), 0,94 (д, J=8,2 Гц, 2H), 0,71-0,63 (м, 2H).

Пример 43: Общие типовые схемы получения соединений Формулы I

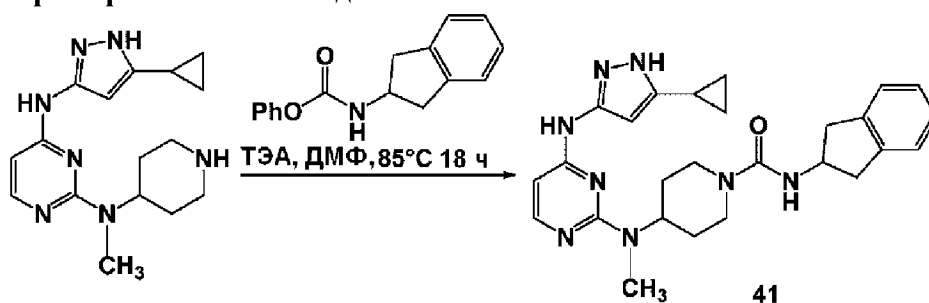


i) ДМСО, ДИПЭА, 60°C, 20 ч; ii) трет-Бутанол, ДИПЭА, кипение с обратным холодильником, 20 ч; iii) Трифторуксусная кислота, дихлорметан, кт, 18 ч; iv) ТГФ, K₂CO₃, алкил/бензилгалогенид; v) ТГФ, K₂CO₃, хлорангидрид; vi) ТГФ, K₂CO₃, сульфонилхлорид



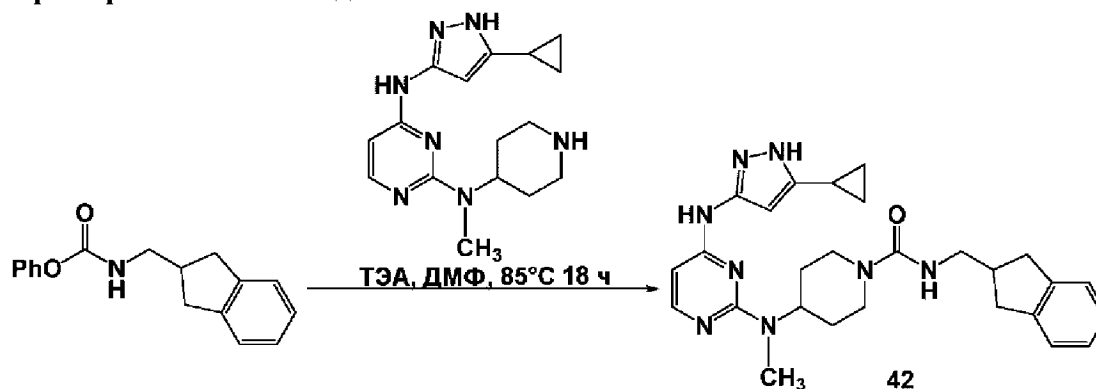
i) ДМСО, ДИПЭА, 60°C, 20 ч; ii) н-Бутанол, ДИПЭА, кипение с обратным холодильником, 28 ч; iii) Трифторуксусная кислота, дихлорметан, 0°C, 30 мин; iv) ДМФ, K₂CO₃, бензилгалогенид;

Пример 44: Синтез соединения 41



[00230] Соединение **41** получают из N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиридин-2,4-диамина согласно общей схеме, показанной в Примере 43.

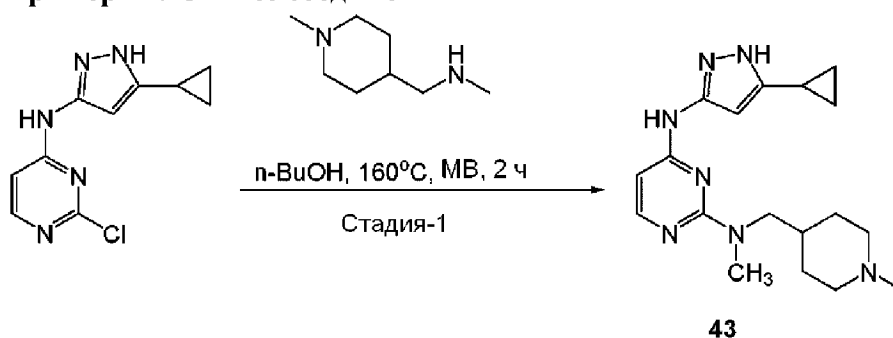
Пример 45: Синтез соединения 42



[00231] Соединение **42** получают из N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиридин-2,4-диамина согласно общей схеме, показанной в

Примере 43.

Пример 46: Синтез соединения 43



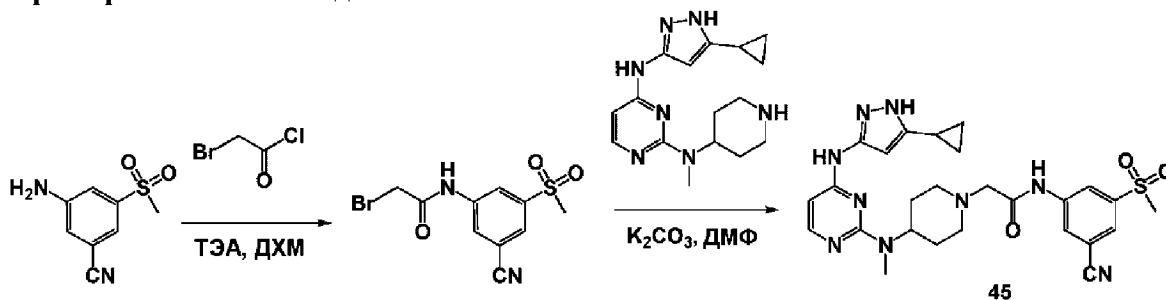
[00232] Соединение **43** получают из 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина и N-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)метанамина. Выход: 80 мг. Чистота (HPLC) 98,4%, МС (m/e 342).

Пример 47: Синтез соединения 44



[00233] Соединение **44** получают из 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина и N,1-диметилпиперидин-4-амина. Выход: 25 мг. Чистота (ЖХМС) 96,5%, МС (m/e 328).

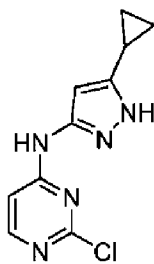
Пример 48: Синтез соединения 45



[00234] Соединение **45** получают из N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина согласно общей схеме, показанной в Примере 43.

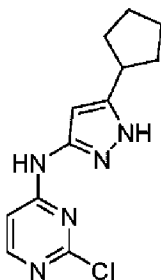
Синтез промежуточных соединений

Синтез 2-Хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина



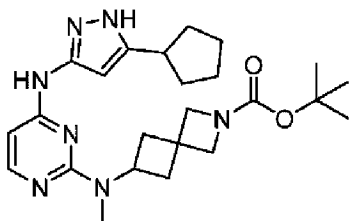
[00235] Раствор 2,4-дихлорпиримидина (1,0 г, 6,7 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМСО (10,0 мл) последовательно обрабатывают 5-циклопропил-1H-пиразол-3-амином (0,79 мл, 7,38 ммоль, 1,10 экв.) и N, N-диизопропилэтиламином (1,8 мл, 10,07 ммоль, 1,50 экв.) и полученный раствор перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и выливают в ледяную воду с получением суспензии, которую перемешивают в течение 5 мин. Смесь фильтруют с получением твердого вещества, которое промывают водой (50 мл), затем сушат при пониженном давлении до постоянной массы с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (1,29 г, 5,47 ммоль, 81%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 2 мин): ву 0,87, m/z 236,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 12,19 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 1,89 (тт, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 0,97-0,84 (м, 2H), 0,72-0,64 (м, 2H).

Синтез 2-Хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина



[00236] Раствор 2,4-дихлорпиримидина (450 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМСО (10,0 мл) последовательно обрабатывают 5-циклопентил-1H-пиразол-3-амином (502 мг, 3,2 ммоль, 1,10 экв.) и N, N-диизопропилэтиламином (0,79 мл, 4,5 ммоль, 1,50 экв.), и полученный раствор перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и выливают в ледяную воду с получением суспензии, которую перемешивают в течение 5 мин. Смесь фильтруют с получением твердого вещества, которую промывают водой (50 мл), затем сушат в вакууме до постоянной массы с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (675 мг, 2,56 ммоль, 85%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 2 мин): ву 0,98 мин, m/z=263,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 12,19 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 3,02 (кв, J=8,3 Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,58 (ддт, J=20,3, 15,7, 7,0 Гц, 4H).

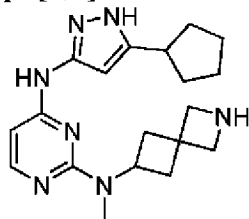
Синтез трет-Бутил-6-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептане-2-карбоксилата



[00237] Смесь 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (1,5 г, 6,37 ммоль, 1,0 экв.) трет-бутил-6-(метиламино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (2,9 г, 12,73 ммоль, 2,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (3,3 мл, 19,09 ммоль, 3,0 экв.) в этаноле (15 мл) нагревают в микроволновом реакторе при 120°C, мощность=50 в течение 15 ч (реакцию проводят 3 партиями по 0,5 г каждая). Растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают с помощью Teledyne (диоксид кремния) ДХМ:MeOH 0 до 15% более 15 ОК с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (2,5 г, 5,88 ммоль, 92%). СВЭЖХ-МС (Основной способ, 2 мин): ву 1,11 мин, 426,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,00 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,84 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,02 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,34 (д, J=8,8 Гц, 4H), 1,86 (дкв, J=8,8, 5,2, 4,5 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 0,97-0,89 (м, 2H), 0,72-0,63 (м, 2H).

Синтез

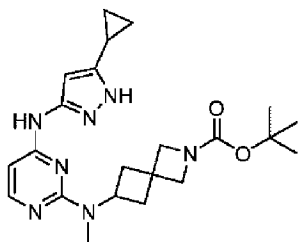
N4-(5-Циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиримидин-2,4-диамина



[00238] К раствору трет-бутил-6-({4-[(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептане-2-карбоксилата (385 мг, 0,85 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,53 ммоль, 7,69 экв.). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении, и остаток загружают в колонку SCX, промывают метанолом и затем элюируют аммиаком в метаноле. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением желаемого соединения в виде полутвердого вещества (300 мг, 0,85 ммоль, 100%). СВЭЖХ-МС (Основной способ, 2 мин): ву 0,88 мин, m/z 354,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,93 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,84 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,24 (д, J=53,2 Гц, 2H), 5,12-4,99 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,34-2,19 (м, 4H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 4H).

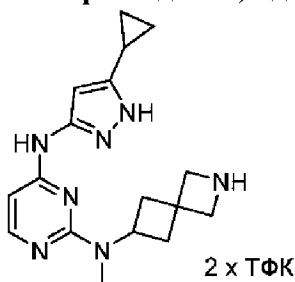
Синтез

трет-Бутил-6-({4-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата



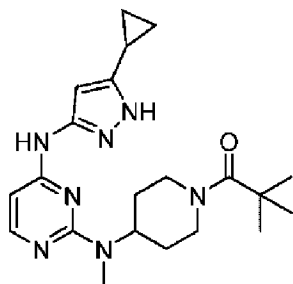
[00239] Смесь 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (400 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-6-(метиламино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (768 мг, 3,4 ммоль, 2,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,89 мл, 5,1 ммоль, 3,0 экв.) в *трет*-бутанол (15 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакцию охлаждают до температуры окружающей среды и выпаривают досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка автоматизированной колоночной хроматографией на диоксиде кремния, с элюированием градиентом MeOH в ДХМ (0-15%) дает желаемый продукт в виде полутвердого вещества (530 мг, 1,17 ммоль, 73%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 2 мин): ву 1,11 мин, m/z 426,4 $[M+H]^+$. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 12,00 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,84 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,02 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,34 (д, J=8,8 Гц, 4H), 1,86 (дкв, J=8,8, 5,2, 4,5 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 0,97-0,89 (м, 2H), 0,72-0,63 (м, 2H).

Синтез N2-{2-Азаспиро[3,3]гептан-6-ил}-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты)



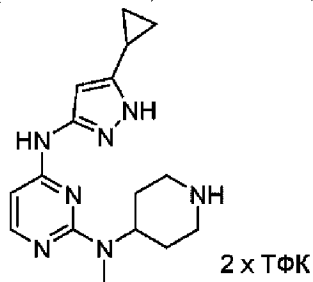
[00240] Трифторуксусную кислоту (1,7 мл, 22 ммоль, 7,7 экв.) добавляют к раствору *трет*-бутил-6-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (1,07 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) при температуре окружающей среды, и полученный раствор перемешивают в течение 18 ч. Растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества, которое растирают с диэтиловым эфиром (20 мл) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (1,4 г, 2,5 ммоль, 90%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 2 мин): ву 0,74 мин, 326,4 $[M+H]^+$, **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО) δ 12,45 (с, 1H) 11,05 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 6,34 (с, 2H), 4,75 (с, 1H), 4,07 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,55-2,45 (м, 4H), 1,93 (тт, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 1,02-0,92 (м, 2H), 0,75-0,67 (м, 2H).

Синтез 1-(4-((4-((5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она



[00241] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (2,16 г, 9,19 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (2,95 г, 13,8 ммоль, 1,5 экв.) в *n*-бутаноле (25 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (3,2 мл, 18,4 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение 28 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют *in vacuo* с получением аморфного твердого вещества, которое очищают колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой (C18 400 г картридж), с использованием градиента 5:95 MeCN:H₂O - 95:5 MeCN:H₂O, более 15 объемов колонки, с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (770 мг, 1,94 ммоль, 20%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): *vu* 1,80 мин, *m/z* 414,3 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,85 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,72 (п, J=7,4 Гц, 1H), 4,09 (д, J=12,8 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,86 (тт, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,62-1,54 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 0,95-0,87 (м, 2H), 0,67-0,62 (м, 2H).

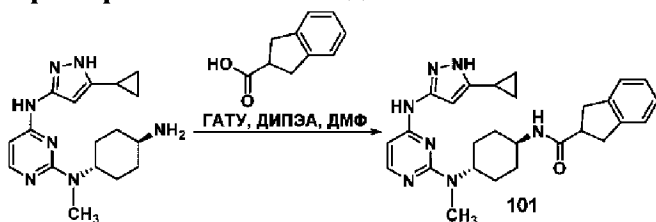
Синтез N4-(5-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метил-N2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина; бис(трифторуксусной кислоты)



[00242] К раствору *трет*-бутил-1-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (755 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (10 мл) в течение более 2 мин при 0°C. Реакцию выдерживают при 0°C и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и полученную камедь суспендируют в диэтиловом эфире Et₂O (15 мл) и обрабатывают ультразвуком, до тех пор, пока она не станет свободнотекучим осадком, который затем выделяют фильтрацией с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (960 мг, 1,77 ммоль, 97%). **СВЭЖХ-МС** (Основной способ, 4 мин): *vu*: 1,10 мин, *m/z* 314,2 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d₆, 90°C) δ 10,26 (с, 1H), 7,87 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,64 (тт, J=11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,97

(тд, J=12,8, 3,1 Гц, 2H), 2,04 (квд, J=13,1, 4,3 Гц, 2H), 1,97-1,88 (м, 3H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,74-0,69 (м, 2H).

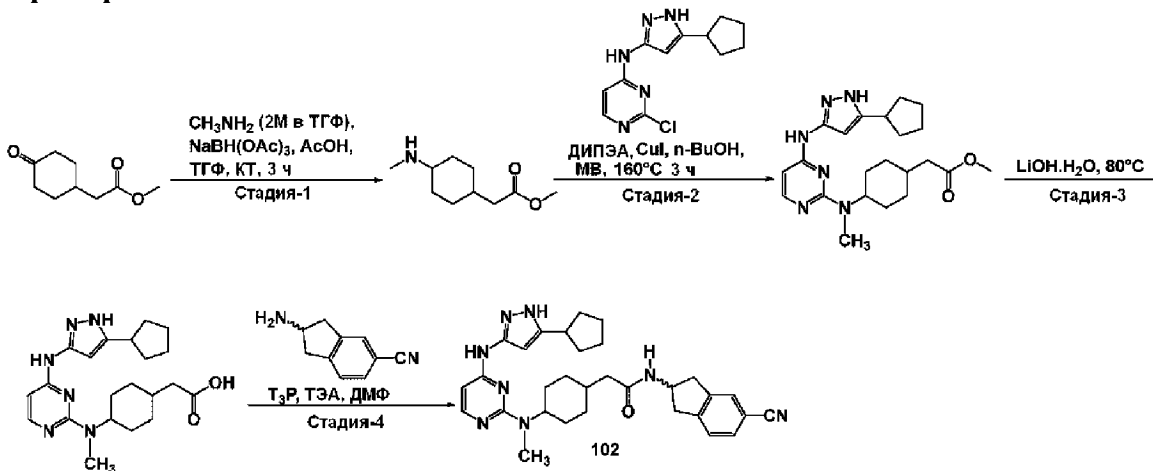
Пример 101: Синтез соединения 101



Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида

[00243] К перемешиваемому раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (150 мг, 0,458 ммоль), 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (74,3 мг, 0,458 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (0,239 мл, 1,376 ммоль) по каплям при 0°C, затем ГАТУ (348,6 мг, 0,917 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ЖХМС), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Sunfire C18 с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (50 мг, 23,14%). **ЖХ чистота:** 98,87%; **m/z:** 472,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₇H₃₃N₇O, рассч. мол. масса 471,61). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,73 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,15-7,12 (м, 2H), 6,38-6,36 (м, 2H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,27-3,12 (м, 5H), 3,09 (с, 3H), 2,17-2,14 (м, 2H), 1,96-1,87 (м, 5H), 1,53-1,47 (м, 3H), 1,07-1,05 (м, 2H), 0,93-0,87 (м, 2H).

Пример 102: Синтез соединения 102



Стадия-1: Синтез метил-2-(4-(метиламино)циклогексил)ацетата

[00244] Метил-2-(4-оксоциклогексил)ацетат (1 г, 5,882 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют метиламин (5,8 мл, 11,764 ммоль, 2М раствор в ТГФ), уксусную кислоту (0,35

мл, 5,882 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,24 г, 5,882 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После израсходования исходного материала, реакцию гасят насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагируют ДХМ, промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют с получением метил-2-(4-(метиламино)циклогексил)ацетата (700 мг, неочищенный). **ЖХ чистота:** 99%; **m/z:** 186,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, расщ. мол. масса 185,27).

Стадия-2: Синтез метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата

[00245] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-(метиламино)циклогексил)ацетата (500 мг, 2,702 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют ДИПЭА (0,68 мл, 4,053 ммоль), 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (355,4 мг, 1,351 ммоль) и йодид меди (50 мг). Реакционную смесь нагревают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживают ЖХМС), реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (250 мг, 22%). **ЖХ чистота:** 93,1%; **m/z:** 413,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$, расщ. мол. масса 412,54).

Стадия-3: Синтез метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты

[00246] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (250 мг, 0,606 ммоль) в воде, ТГФ и метаноле (1:1:1, 3 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (127,42 мг, 3,033 ммоль). Реакцию нагревают до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ЖХМС), реакционную смесь концентрируют с получением 2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, неочищенная). **ЖХ чистота:** 90,0%; **m/z:** 399,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$, расщ. мол. масса 398,51).

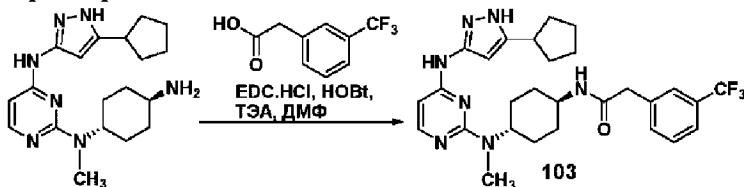
Стадия-4: Синтез N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида

[00247] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, 0,52 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,21 мл, 1,56 ммоль) и 2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрил (97,48 мг, 0,52 ммоль), Т₃Р (0,23 мл, 0,78 ммоль, 50% раствор в EtOAc). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления

исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Sunfire C18 с подвижной фазой 0,1%ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-

ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида (50 мг, 18%). **ЖХ чистота:** 99,2%; **m/z:** 539,32 [M+H]⁺ (Мол. формула C₃₁H₃₈N₈O, рассч. мол. масса 538,70). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,72 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,0-6,49 (м, 1H), 6,51-5,34 (м, 2H), 4,68-4,64 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 4H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,32-2,11 (м, 4H), 1,84-1,59 (м, 15H), 1,42-1,30 (м, 1H).

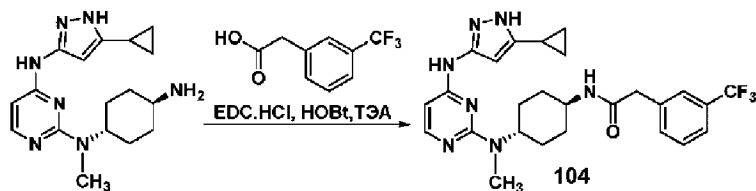
Пример 103: Синтез соединения 103



Синтез N-((1R,4R)-4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида

[00248] К раствору 2-(3-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (172 мг, 0,845 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) добавляют триэтиламин (0,23 мл, 1,69 ммоль) по каплям, затем добавляют EDC.HCl (214 мг, 1,12 ммоль) и HOBT (114 мг, 0,845 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,563 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Sunfire C18 с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (25 мг, 8,2% выход) в виде твердого вещества. **ЖХ чистота:** 99,75%; **m/z:** 542,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₄F₃N₇O, рассч. мол. масса 541,62). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59-7,50 (м, 3H), 6,28 (с, 1H), 6,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,15-3,06 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 4H), 1,80-1,65 (м, 10H), 1,52-1,42 (м, 2H).

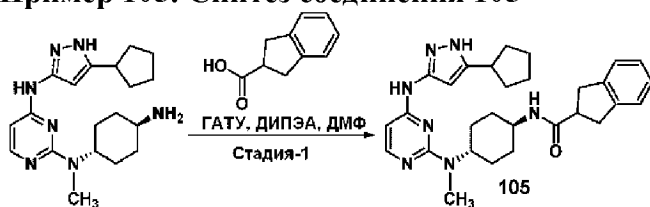
Пример 104: Синтез соединения 104



Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида

[00249] К раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (150 мг, 0,458 ммоль) и 2-(3-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (140 мг, 0,687 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) добавляют триэтиламин (0,19 мл, 1,374 ммоль) по каплям, затем добавляют EDC.HCl (176 мг, 0,916 ммоль) и HOBT (62 мг, 0,458 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки X-SELECT C18 с подвижной фазой 0,1%ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (40 мг, 17%). ЖХ чистота: 99,78%; m/z: 514,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₀F₃N₇O, рассч. мол. масса 513,57). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7,72 (д, J=6,52 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59-7,51 (м, 3H), 6,38-6,36 (м, 2H), 4,71 -4,66 (м, 1H), 3,68-3,65 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 5H), 1,48-1,46 (м, 2H), 1,01-0,97 (м, 2H), 0,77-0,75 (м, 2H).

Пример 105: Синтез соединения 105

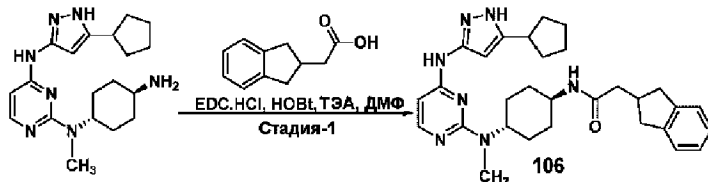


Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида

[00250] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (48 мг, 0,295 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (0,14 мл, 0,845 ммоль) и ГАТУ (240 мг, 0,633 ммоль). Реакцию перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (150 мг, 0,422 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта.

Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Sunfire C18 с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитрил с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (68 мг, 32%). **ЖХ чистота:** 99,87%; **m/z:** 500,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₉H₃₇N₇O, расщ. мол. масса 499,66). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,74 (с, 1H), 7,19-7,17 (м, 2H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,36 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 10H), 2,16 (с, 4H), 1,89-1,83 (м, 6H), 1,73-1,68 (м, 4H), 1,49-1,45 (м, 2H).

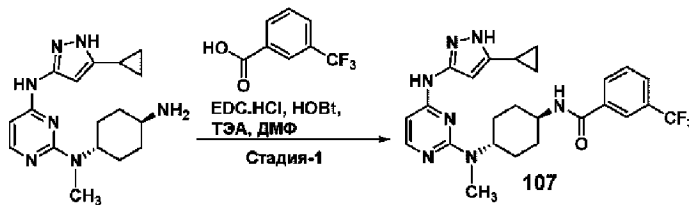
Пример 106: Синтез соединения 106



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетамида

[00251] К перемешиваемому раствору 2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)уксусной кислоты (39,66 мг, 0,225 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,11 мл, 0,845 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (80,7 мг, 0,422 ммоль) и HOBT (19 мг, 0,140 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (100 мг, 0,281 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки X BRIDGE C18 с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетамида (60 мг, 42,85%). **ЖХ чистота:** 99,64%; **m/z:** 514,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₃₀H₃₉N₇O, расщ. мол. масса 513,69). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 2H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,36 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,86 -1,82 (м, 6H), 1,77-1,70 (м, 5H), 1,44-1,30 (м, 2H).

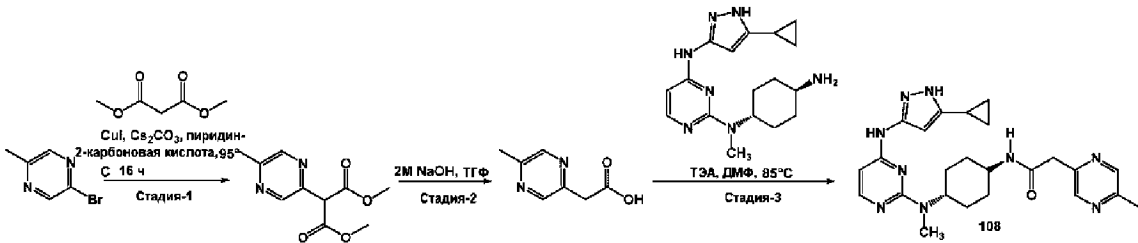
Пример 107: Синтез соединения 107



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(трифторметил)бензамида

[00252] К раствору N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ТЭА (0,2 мл, 1,833 ммоль), EDC.HCl (175 мг, 0,916 ммоль), HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль) и 3-(трифторметил)бензойную кислоту (92,9 мг, 0,488 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, добавляют воду, и смесь экстрагируют ДХМ. Органический слой отделяют, сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки X-bridge C8 с подвижной фазой 0,1% аммиак в воде/ацетонитрил с получением N-((1R,4R)-4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(трифторметил)бензамида (60 мг, 19% выход) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,83%; **m/z:** 500,23 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₇H₃₄N₈O, рассч. мол. масса 499,54).

Пример 108: Синтез соединения 108



Стадия-1: Синтез диметил-2-(5-метилпиразин-2-ил)малоната

[00253] К раствору 2-бром-5-метилпиразина (1,1 г, 6,358 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) добавляют диметилпропандиоат (2,18 мл, 19,07 ммоль), пиридин-2-карбоновую кислоту (156 мг, 1,271 ммоль), йодид меди(I) (483 мг, 2,543 ммоль) и карбонат цезия (6,19 г, 19,075 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до КТ разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над *безводным* Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием диоксида кремния 230-400 меш, элюируют 0-80% этилацетатом в петролейном эфире в качестве элюента с получением диметил-2-(5-метилпиразин-2-ил)малоната в виде твердого вещества (1,1 г, 77,46%). **ЖХ чистота:** 93,28%; **m/z:** 225,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₀H₁₂N₂O₄, рассч. мол. масса 224,2).

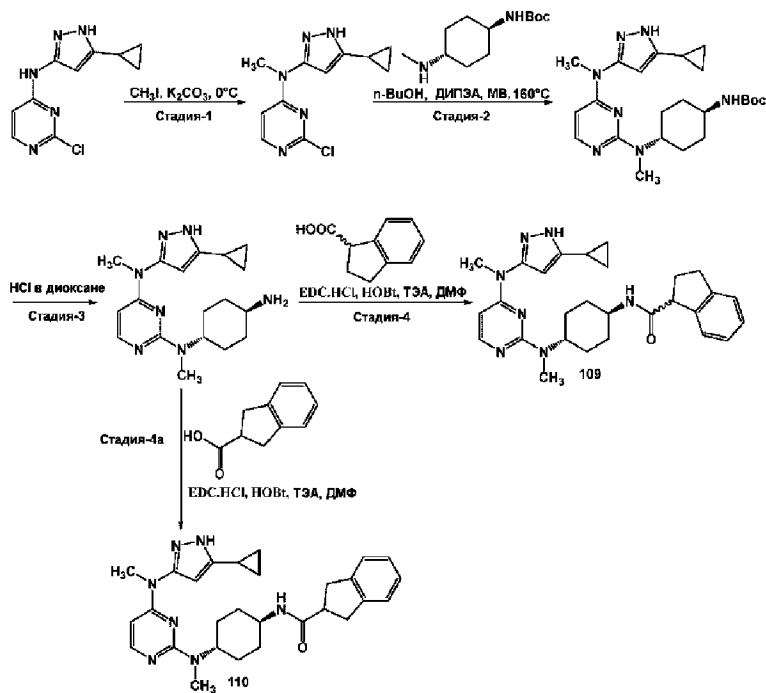
Стадия-2: Синтез 2-(5-метилпиразин-2-ил) уксусной кислоты

[00254] К перемешиваемому раствору диметил-2-(5-метилпиразин-2-ил)малоната (1,1 г, 4,910 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляют 2М водный раствор гидроксида натрия (9,82 мл, 19,642 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь промывают диэтиловым эфиром. Водный слой затем доводят до pH 3 через добавление 6 М водной хлористоводородной кислоты, сохраняя при этом температуру реакционной смеси 25°C. Затем реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(5-метилпиразин-2-ил)уксусной кислоты в виде твердого вещества (290 мг, 39,18%). **ЖХ чистота:** 96,6%; **m/z:** 153,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₇H₈N₂O₂, расч. мол. масса 152,15).

Стадия-3: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(5-метилпиразин-2-ил)ацетамида

[00255] К перемешиваемому раствору 2-(5-метилпиразин-2-ил)уксусной кислоты (260 мг, 1,712 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют триэтиламин (0,9 мл, 6,422 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (613 мг, 3,211 ммоль) и HOBT (144 мг, 1,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (700 мг, 2,140 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки X-bridge C18 с подвижной фазой 0,1% аммиак в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(5-метилпиразин-2-ил)ацетамида (90 мг, 10,88%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 98,75%; **m/z:** 462,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₁N₉O, расч. мол. масса 461,57). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,48 (с, 2H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,23-6,16 (м, 2H), 4,61-4,57 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,0 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,08-2,06 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 4H), 1,51-1,47 (м, 2H), 1,0-0,97 (м, 2H), 0,75-0,73 (м, 2H).

Пример 109: Синтез соединений 109 & 110



Стадия-1: Синтез 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амина

[00256] К охлажденному (0°C) раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (2,0 г, 8,44 ммоль) в сухом ДМФ (20 мл) добавляют карбонат калия (4,65 г, 33,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при КТ. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, затем добавляют метилиодид (0,63 мл, 10,13 ммоль) по каплям. Реакционную смесь затем перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, после потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и соединение экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-5% MeOH в ДХМ с получением 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амина (850 мг, 40%). **ЖХ чистота:** 98%; **m/z:** 250,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₁H₁₂ClN₅, расч. мол. масса 249,70).

Стадия-2: Синтез трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата

[00257] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амина (500 мг, 2,002 ммоль) в *n*-BuOH (5,0 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют ДИПЭА (0,7 мл, 4,004 ммоль) и трет-бутил-((1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил)карбамат (690 мг, 3,003 ммоль). Реакционную смесь нагревают в микроволновой печи при 160°C в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают анализом ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-

((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (410 мг, 46%). **ЖХ чистота:** 97%; **m/z:** 442,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₃H₃₅N₇O₂, расщ. мол. масса 441,58).

Стадия-3: Синтез N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамина

[00258] Хорошо перемешиваемый раствор трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (0,4 г) в ДХМ (4,0 мл) охлаждают до 0°C, и 4M хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляют по каплям. После завершения добавления, реакцию смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный таким образом остаток промывают петролейным эфиром, затем хорошо сушат с получением N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамина (0,4 г, количественный) в виде соли HCl. **ЖХ чистота:** 94%; **m/z :** 342,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₈H₂₇N₇, расщ. мол. масса 341,46).

Стадия-4: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид

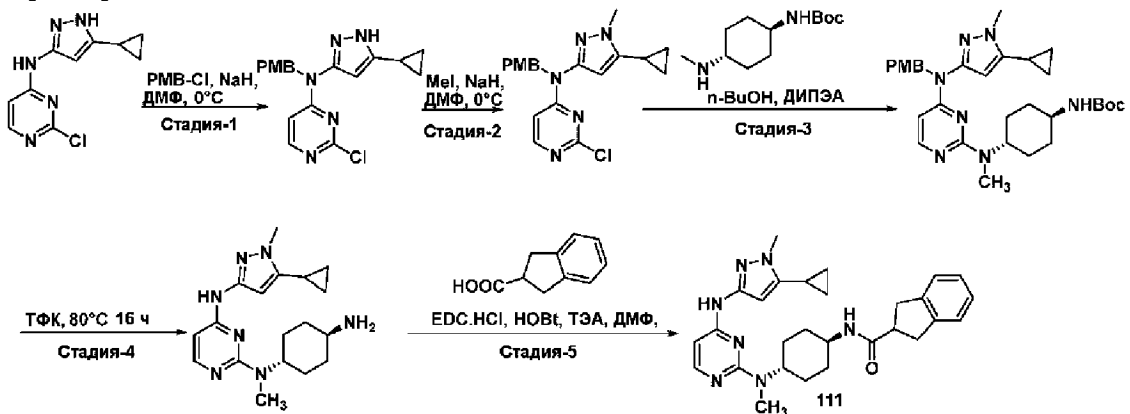
[00259] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоновой кислоты (95 мг, 0,587 ммоль) в сухом ДМФ (4 мл) добавляют триэтиламин (0,4 мл, 2,93 ммоль) по каплям, затем добавляют EDC.HCl (168 мг, 0,88 ммоль) и HOBT (63 мг, 0,469 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,587 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляют дихлорметаном, промывают ледяной водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид (55 мг, 20%) в виде твердого вещества. **ЖХ чистота:** 98,5%; **m/z:** 486,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₅F₃N₇O, расщ. мол. масса 485,64). **¹H ВТЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆):** δ 12,04 (с, 1H), 8,07 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,84 (д, J= 6 Гц, 1H), 7,23-7,13 (м, 4H), 6,08 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,56-4,52 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,07-3,02 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,96-2,94 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,93-1,89 (м, 3H), 1,68-1,62 (м, 4H), 1,41-1,37 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H), 0,73-0,70 (м, 2H).

Стадия-4а: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-

ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида

[00260] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (95 мг, 0,587 ммоль) в сухом ДМФ (4 мл) добавляют триэтиламин триэтиламин (0,4 мл, 2,93 ммоль) по каплям затем добавляют EDC.HCl (168 мг, 0,88 ммоль) и HOBT (63 мг, 0,469 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,587 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметан, промывают ледяной водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (25 мг, 9%) в виде твердого вещества. ЖХ чистота: 98,2%; m/z: 486,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₅F₃N₇O, расщ. мол. масса 485,64). ¹H ВТЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,07 (с, 1H), 7,84 (д, J=6 Гц, 1H), 7,52 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 4H), 6,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,16-3,10 (м, 2H), 3,05-3,03 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,93-1,87 (м, 3H), 1,64-1,63 (м, 4H), 1,36-1,32 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H), 0,73-0,69 (м, 2H).

Пример 110: Синтез соединения 111



Стадия-1: Синтез 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N-(4-метоксибензил) пиримидин-4-амина

[00261] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (2,0 г, 8,511 ммоль) в сухом ДМФ (20,0 мл) охлаждают до 0°C и порциями добавляют NaN (60% чистый) (0,2 г, 8,511 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,16 мл, 8,511 ммоль). Ледяную баню удаляют, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением холодной воды и экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над

безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 20-30% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амин (0,45 г, 15%). **ЖХ чистота:** 74%; **m/z:** 356,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₁₈ClN₅O, расщ. мол. масса 355,83).

Стадия-2: Синтез 2-хлор-N-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амин

[00262] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амин (450 мг, 1,26 ммоль) в сухом ДМФ (9,0 мл) охлаждают до 0°C и добавляют NaN (60% чистый) (46 мг, 1,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут, и затем добавляют метилйодид (0,08 мл, 1,26 ммоль). Ледяную баню удаляют, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением холодной воды и экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 20-30% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-хлор-N-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амин (270 мг, 58%). **ЖХ чистота:** 95%; **m/z:** 370,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₀ClN₅O, расщ. мол. масса 369,85).

Стадия-3: Синтез трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата

[00263] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)пиримидин-4-амин (250 мг, 0,68 ммоль) в n-BuOH (5,0 мл) в 20 мл микроволновую пробирку добавляют ДИПЭА (0,24 мл, 1,36 ммоль) и трет-бутил-((1R,4R)-4-((метиламино)циклогексил)карбамат (310 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь нагревают в микроволновой печи при 160°C в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают анализом ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 20-30% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (250 мг, 66%) в виде камедообразного твердого вещества. **ЖХ чистота:** 87%; **m/z:** 562,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₃₁H₄₃N₇O₃, расщ. мол. масса 561,73).

Стадия-4: Синтез N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина

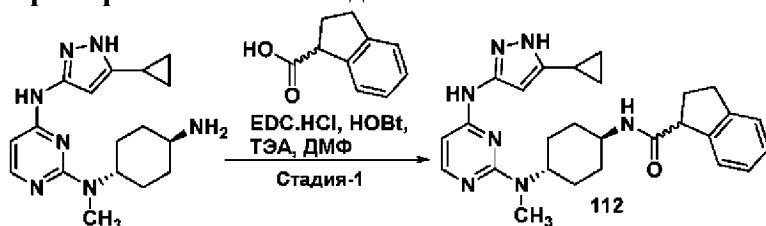
[00264] К раствору трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиримидин-2-

ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (250 мг, 0,445 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5,0 мл) нагревают при 80°C и перемешивают в течение 6 ч. Прогресс реакции отслеживают анализом ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Полученный таким образом остаток промывают петролейным эфиром и хорошо сушат с получением N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (300 мг, количественный выход) в виде соли ТФК. **ЖХ чистота:** 71%; **m/z:** 342,2 [M+1]⁺ (Мол. формула C₁₈H₂₇N₇, расч. мол. масса 341,46).

Стадия-5: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида

[00265] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (71 мг, 0,440 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) по каплям добавляют триэтиламин (0,51 мл, 3,666 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (210 мг, 1,10 ммоль) и HOBT (59 мг, 0,440 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамин (250 мг, 0,733 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают ледяной водой, насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки X-SELECT C18 с подвижной фазой 0,1%ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (45 мг, 12%). **ЖХ чистота:** 97%; **m/z:** 486,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₉N₇O, расч. мол. масса 485,64).

Пример 111: Синтез соединения 112

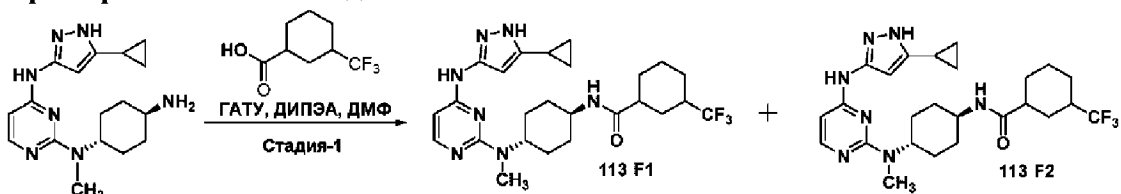


Стадия-1: N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамида

[00266] В раствор N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ТЭА (0,2 мл, 1,833 ммоль), EDC.HCl (175 мг, 0,916 ммоль), HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль) и 2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоновую кислоту (79,18 мг, 0,488 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Прогресс

реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, добавляют воду и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (с подвижной фазой 0,1%ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (60 мг, 20,3%). **ЖХ чистота:** 99,60%; **m/z:** 472,28 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₇H₃₃N₇O, рассч. мол. масса 471,67). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,72 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 4H), 6,38-6,23 (м, 2H), 4,67-4,58 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,89-3,73 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,95-2,91 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,88-1,83 (м, 5H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,79-0,76 (м, 2H).

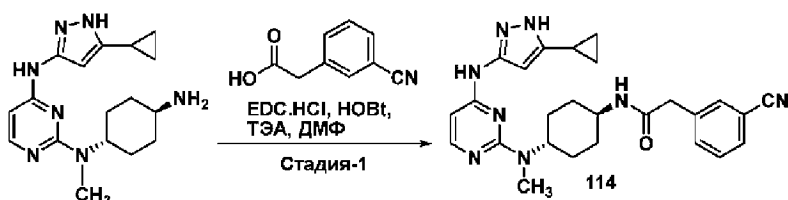
Пример 112: Синтез соединений 113 F1 & 113 F2



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамида

[00267] К раствору (1R,3R)-3-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (119 мг, 0,611 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляют ДИПЭА (0,65 мл, 3,66 ммоль) по каплям при 0°C, затем ГАТУ (697 мг, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (400 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения, которое затем очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением двух диастереомеров N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамида (**113 F1**=30 мг, **113 F2**=30 мг, 10%) в виде свободных оснований. **113 F1: ЖХ чистота:** 94,05%; **m/z:** 505,9 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₄F₃N₇O, рассч. мол. масса 505,59). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,87 (с, 1H), 6,32-6,15 (м, 2H), 4,66-4,57 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,26-2,23 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 6H), 1,94-1,81 (м, 5H), 1,65-1,57 (м, 5H), 1,38-1,35 (м, 1H), 1,00-0,98 (м, 2H), 0,75-0,72 (м, 2H). **113 F2: ЖХ чистота:** 95,75%; **m/z:** 505,9 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₄F₃N₇O, рассч. мол. масса 505,59).

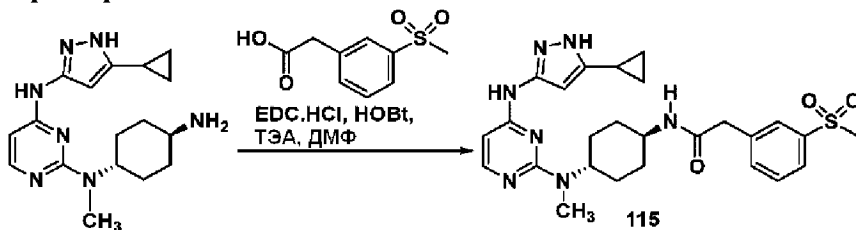
Пример 113: Синтез соединения 114



Стадия-1: Синтез 2-(3-цианофенил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида

[00268] Раствор N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ТЭА (0,02 мл, 0,183 ммоль), EDC.HCl (175 мг, 0,916 ммоль), HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль) и 2-(3-цианофенил)уксусную кислоту (78,7 мг, 0,488 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, добавляют воду и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(3-цианофенил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида (90 мг, 32%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,76%; **m/z:** 471,26 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₀N₈O, расщ. мол. масса 470,58). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,86 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,23-6,14 (м, 2H), 4,56-4,50 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,06-2,03 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,78-1,72 (м, 4H), 1,49-1,43 (м, 2H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,75-0,73 (м, 2H).

Пример 114: Синтез соединения 115

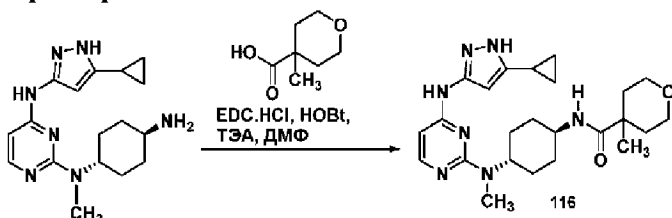


Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида

[00269] К раствору N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,610 ммоль) и 2-(3-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (131 мг, 0,610 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) по каплям добавляют триэтиламин (0,17 мл, 1,22 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (176 мг, 0,916 ммоль) и HOBT (41 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-

((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамида (60 мг, 18,8%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,65%; **m/z:** 524,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₃N₇O₃S, расщ. мол. масса 523,66). **¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆):** δ 11,92 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 3H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,32-6,12 (м, 2H), 4,52-4,42 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,92-1,84 (м, 3H), 1,65-1,61 (м, 4H), 1,34-1,23 (м, 2H), 0,92-0,90 (м, 2H), 0,67-0,63 (м, 2H).

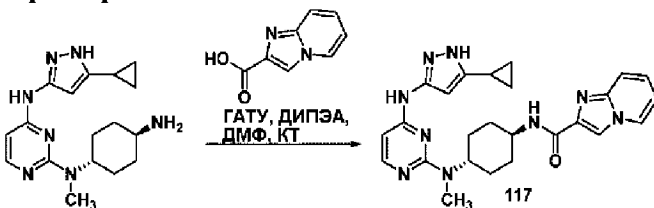
Пример 115: Синтез соединения 116



Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

[00270] К раствору 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (106 мг, 0,733 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ТЭА (0,41 мл, 3,0543 ммоль), HOBT (82 мг, 0,6108 ммоль) и EDC.HCl (210 мг, 1,099 ммоль), реакцию перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,6108 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ и после завершения потребления исходного материала, добавляют воду и смесь экстрагируют ДХМ. Органический слой отделяют и сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта, неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (40 мг, 14,8%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,52%; **m/z:** 454,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₅N₇O₂, расщ. мол. масса 453,6).

Пример 116: Синтез соединения 117

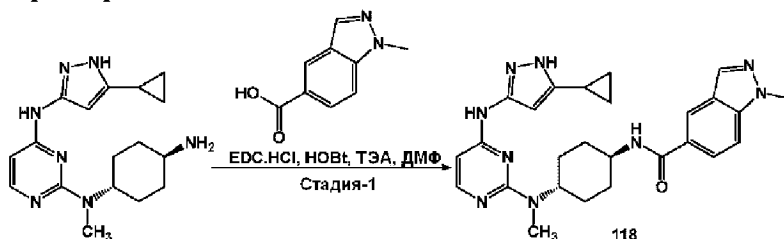


Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида

[00271] К раствору имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты (0,099 г, 0,61 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) добавляют ДИПЭА (0,31 мл, 1,83 ммоль), затем ГАТУ (0,464 г, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют

N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (0,200 г, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида (30 мг, 10,4%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,26%; **m/z:** 472,9 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₂₉N₉O расщ. мол. масса 471,57). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,50-8,48 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,37 (д, J=6 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,29-6,17 (м, 2H), 4,66-4,62 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,24-2,12 (м, 2H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,87-1,85 (м, 4H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,03-0,99 (м, 2H), 0,77-0,75 (м, 2H).

Пример 117: Синтез соединения 118

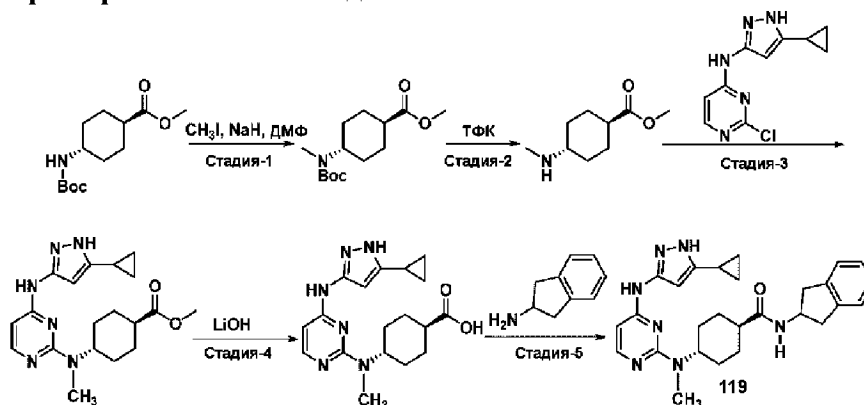


Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоксамида

[00272] К перемешиваемому раствору 1-метил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (77,5 мг, 0,440 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,23 мл, 1,651 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (157 мг, 0,825 ммоль) и HOBT (37,15 мг, 0,275 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (180 мг, 0,550 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоксамида (40 мг, 15,38%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,75%; **m/z:** 486,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₁N₉O, расщ. мол. масса 485,60). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,30 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,18-6,12 (м, 2H), 4,57-4,50 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,20-2,17 (м, 2H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,96-1,78 (м, 4H),

1,70-1,63 (м, 2H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

Пример 118: Синтез соединения 119



Стадия-1: Синтез метил-(1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата

[00273] К перемешиваемому раствору метил-(1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоксилата (2 г, 7,7 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют гидрид натрия (0,778 г, 15,5 ммоль, 60% в минеральном масле) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Затем метилиодид (1,2 мл, 15,5 ммоль) добавляют по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь гасят льдом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением метил-(1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата (2,1 г, количественный выход). **ЖХ чистота:** 99,67%; **m/z:** 272 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₄H₂₅NO₄ расщ. мол. масса 271,36).

Стадия-2: Синтез метил-(1R,4R)-4-(метиламино)циклогексан-1-карбоксилата
[00274] К раствору метил-(1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата (2,1 г, 7,74 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют 20 мл трифторуксусной кислоты при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения потребления исходного материала (отслеживают ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением метил-(1R,4R)-4-(метиламино)циклогексан-1-карбоксилата (3,58 г, количественный выход) в виде соли ТФК. Его берут на следующей стадии без дальнейшей очистки. **ЖХ чистота:** 89,21%; **m/z:** 172,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₉H₁₇NO₂ расщ. мол. масса 171,24).

Стадия-3: Синтез метил-(1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата

[00275] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (2 г, 8,5 ммоль) в н-бутаноле (20 мл) в 100 мл герметично закрытой пробирке добавляют метил-(1R,4R)-4-(метиламино)циклогексан-1-карбоксилат (3,63 г, 21,27 ммоль) и ДИПЭА

(4,45 мл, 25,5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 110°C в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют для удаления растворителя. Полученный таким образом неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием нейтрального оксида алюминия с градиентным элюированием 0-10% метанолом в ДХМ с получением метил-(1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата (1 г, 32,25%). **ЖХ чистота:** 83,27%; **m/z:** 371 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₆N₆O₂ рассч. мол. масса 370,46).

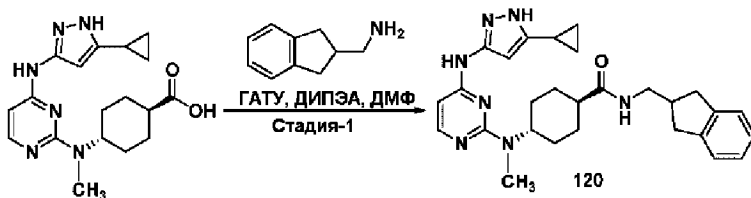
Стадия-4: Синтез (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты

[00276] К перемешиваемому раствору метил-(1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата (1 г, 2,699 ммоль) в смеси растворителей метанол:ТГФ:вода (8:8:8 мл) добавляют LiOH·H₂O (453 мг, 10,797 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживают ТСХ. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение нейтрализуют 1N раствором HCl и затем экстрагируют 10% раствором метанола в дихлорметане с получением (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (800 мг, 83%). **ЖХ чистота:** 79,85%; **m/z:** 357,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₈H₂₄N₆O₂, рассч. мол. масса 356,43).

Стадия-5: Синтез (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

[00277] К раствору (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,561 ммоль) в сухом ДХМ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,23 мл, 1,683 ммоль) по каплям при 0°C, затем ТЗР (0,45 мл, 1,402 ммоль, 50% раствор в этилацетате) и 2,3-дигидро-1H-инден-2-амин (75 мг, 0,561 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (30 мг, 11,3%) в виде соли ТФК. **ЖХ чистота:** 95,67%; **m/z:** 472,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₇H₃₃N₇O, рассч. мол. масса 471,61). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,72 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,17-7,14 (м, 2H), 6,37-6,33 (м, 2H), 4,61-4,57 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,84 (д, J= 16, 15,6 Гц, 2H), 2,23-2,13 (м, 2H), 1,98-1,87 (м, 5H), 1,75-1,66 (м, 4H), 1,07-0,92 (м, 2H), 0,78-0,62 (м, 2H).

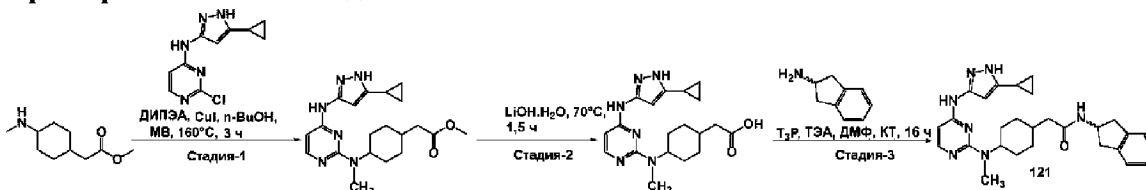
Пример 119: Синтез соединения 120



Стадия-1: Синтез (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамида

[00278] К перемешиваемому раствору (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,561 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют ДИПЭА (0,24 мл, 1,404 ммоль), затем ГАТУ (320 мг, 0,842 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин и затем добавляют (2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метанамин (0,08 мл, 0,561 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамида (50 мг, 18,38%) в виде соли ТФК. **ЖХ чистота:** 99,70%; **m/z:** 486,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}$, рассч. мол. масса 485,64). **^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD):** δ 7,73 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 2H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 6,34 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,72-2,67 (м, 3H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,33-1,30 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 5H), 1,86-1,73 (м, 4H), 1,06-1,01 (м, 2H), 0,78-0,76 (м, 2H).

Пример 120: Синтез соединения 121



Стадия-1: Синтез метил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата

[00279] К раствору метил-2-(4-(метиламино)циклогексил)ацетата (530 мг, 2,864 ммоль) в *n*-BuOH (6 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют ДИПЭА (0,74 мл, 4,296 ммоль), 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (336,6 мг, 1,432 ммоль) и йодид меди (53 мг). Реакцию нагревают в МВ реакторе при 160°C в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением

метил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (240 мг, 21%). **ЖХ чистота:** 95,5%; **m/z:** 385,23 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₀H₂₈N₆O₂, расщ. мол. масса 384,28).

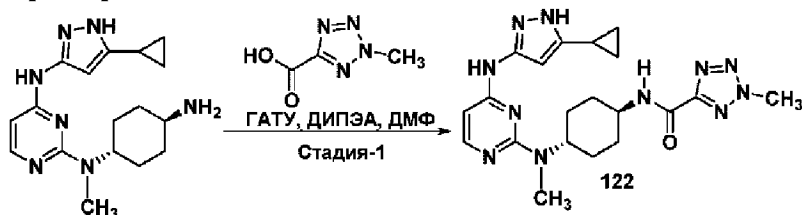
Стадия-2: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты

[00280] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (240 мг, 0,625 ммоль) в воде, ТГФ и метаноле (1:1:1, 3 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (131,2 мг, 3,125 ммоль). Реакцию нагревают при 70°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь концентрируют с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, неочищенная). **ЖХ чистота:** 89,4%; **m/z:** 371,22 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₆N₆O₂, расщ. мол. масса 370,46).

Стадия-3: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-N-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)ацетамида

[00281] К перемешиваемому раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, 0,54 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ТЭА (0,22 мл, 1,621 ммоль), Т₃Р (0,24 мл, 0,81 ммоль, 50% раствор в этилацетате) и реакцию перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 2,3-дигидро-1Н-инден-2-амин (71,82 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-N-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)ацетамида (50 мг, 19%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 98,78%; **m/z:** 486,29 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₅N₇O, расщ. мол. масса 485,64). **¹Н ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,85 (с, 1Н), 7,22-7,13 (м, 4Н), 6,27-6,13 (с, 2Н), 3,33-3,24 (м, 3Н), 3,00 (с, 3Н), 2,98-2,83 (м, 2Н), 2,37-2,12 (м, 3Н), 1,91-1,76 (м, 8Н), 1,52-1,47 (м, 1Н), 1,39-1,33 (м, 1Н), 0,99-0,96 (м, 2Н), 0,75-0,71 (м, 2Н).

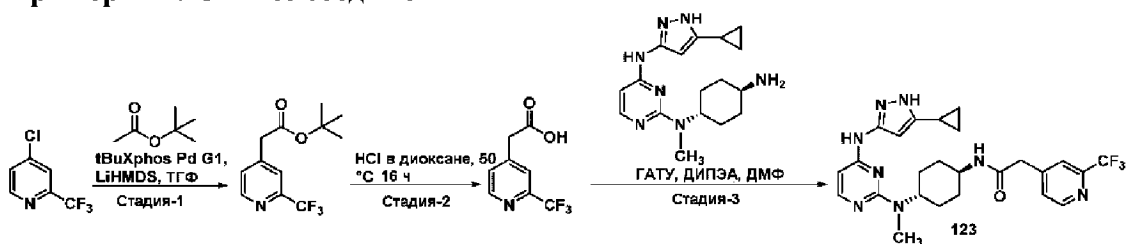
Пример 121: Синтез соединения 122



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамида

[00282] К перемешиваемому раствору 2-метил-2H-тетразол-5-карбоновой кислоты (78,2 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (0,31 мл, 1,834 ммоль), затем ГАТУ (464 мг, 1,223 ммоль) и перемешивают реакцию смесь в течение 15 мин, затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакцию смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамида (70 мг, 26,92%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,92%; **m/z:** 438,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₀H₂₇N₁₁O, рассч. мол. масса 437,51). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,87 (с, 1H), 6,33-6,16 (м, 2H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,45 (с, 3H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,23-2,00 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 5H), 1,72-1,64 (м, 2H), 1,02-0,99 (м, 2H), 0,76-0,72 (м, 2H).

Пример 122: Синтез соединения 123



Стадия-1: Синтез трет-бутил-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)ацетата

[00283] К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-(трифторметил)пиридина (1 г, 5,524 ммоль), трет-бутилацетата (1,5 мл, 11,049 ммоль) и ^tBuXPhos Pd G1 (75,8 мг, 0,110 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) медленно по каплям добавляют LiHMDS (16,5 мл, 16,574 ммоль, 1M в ТГФ) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры, и реакцию перемешивают в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагируют этилацетатом, и органический слой промывают водой. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)ацетата (1,2 г, 83,33%). **ЖХ чистота:** 52%; **m/z:** 262,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₂H₁₄NO₂F₃ рассч. мол. масса 261,14).

Стадия-2 : Синтез 2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)уксусной кислоты

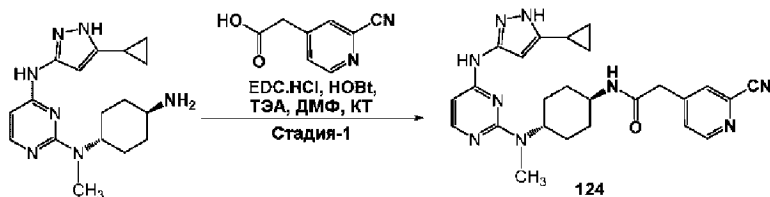
[00284] К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)ацетата (160 мг, 0,613 ммоль) добавляют HCl в диоксане (2 мл, 4M раствор).

Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)уксусной кислоты (80 мг, 64,0%) которую непосредственно используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. (Мол. формула $C_8H_6NO_2F_3$ расщ. мол. масса 205,14).

Стадия-3: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)ацетамида

[00285] К перемешиваемому раствору 2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)уксусной кислоты (80,2 мг, 0,391 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,2 мл, 1,467 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (140,18 мг, 0,733 ммоль) и HOBT (33,02 мг, 0,244 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут, и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (160 мг, 0,489 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)ацетамида (20 мг, 7,96%). **ЖХ чистота:** 94,6%; **m/z:** 515,2 $[M+H]^+$ (Мол. формула $C_{25}H_{29}F_3N_8O$, расщ. мол. масса 514,56). **1H ЯМР (400МГц, CD_3OD):** δ 8,65 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,60 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,40-6,36 (м, 2H), 4,66-4,50 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,17-2,12 (м, 2H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 4H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,03-0,92 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

Пример 123: Синтез соединения 124



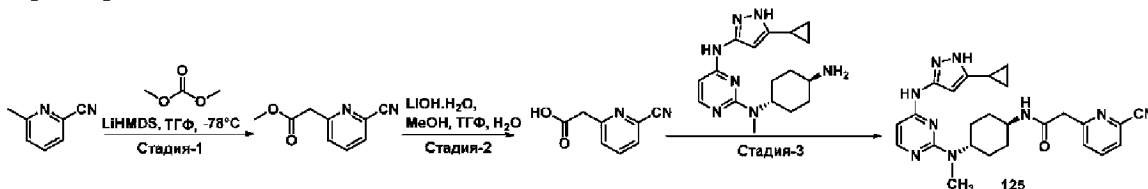
Стадия-1: Синтез 2-(2-циано-4-пиридинил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида

[00286] К перемешиваемому раствору 2-(2-циано-4-пиридинил)уксусной кислоты (79,2 мг, 0,489 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,834 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (175 мг, 0,917 ммоль) и HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь

перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле с получением 2-(2-цианопиридин-4-ил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-

ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида (100 мг, 35,71%). **ЖХ чистота:** 99,74%; **m/z:** 472,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₂₉N₉O, расщ. мол. масса 471,57). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,62 (д, J =5,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 6,39-6,26 (м, 2H), 4,55-3,95 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,16-2,11 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 4H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

Пример 124: Синтез соединения 125



Стадия-1: Синтез метил-2-(6-цианопиридин-2-ил)ацетата

[00287] К перемешиваемому раствору 6-метилпиколионитрила (500 мг, 4,237 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют LiHMDS (6,35 мл, 6,355 ммоль, 1М в ТГФ) по каплям при -78°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем диметилкарбонат (0,42 мл, 5,084 ммоль) добавляют к реакционной смеси при -78°C, и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, затем реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением метил-2-(6-цианопиридин-2-ил)ацетата (450 мг, 60,40%). **ЖХ чистота:** 77,05%; **m/z:** 177,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₉H₈N₂O₂ расщ. мол. масса 176,18).

Стадия-2: Синтез 2-(6-цианопиридин-2-ил)уксусной кислоты

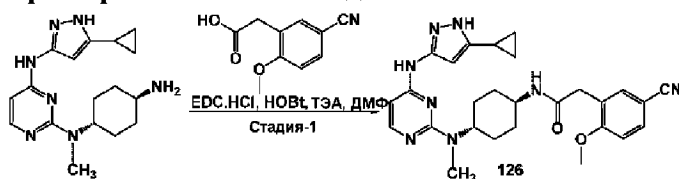
[00288] К перемешиваемому раствору метил-2-(6-цианопиридин-2-ил) ацетата (400 мг, 2,272 ммоль) в ТГФ, метаноле и воде (1:1:1, 5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (47,68 мг, 1,136 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(6-цианопиридин-2-ил)уксусной кислоты (300 мг, 81,52%). **ЖХ чистота:** 59,44%; **m/z:** 163,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₈H₆N₂O₂ расщ. мол. масса 162,15)

Стадия-3: Синтез 2-(6-цианопиридин-2-ил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида

[00289] К перемешиваемому раствору 2-(6-цианопиридин-2-ил)уксусной кислоты

(99,08 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,32 мл, 2,293 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (219,03 мг, 1,146 ммоль) и HOBT (51,60 мг, 0,382 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (250 мг, 0,764 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(6-циано-пиридин-2-ил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида (40 мг, 11,11%). **ЖХ чистота:** 98,62%; **m/z:** 472,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₂₉N₉O рассч. мол. масса 471,57). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,83-7,67 (м, 2H), 6,40-6,37 (м, 2H), 4,83-4,81 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,20-2,13 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 4H), 1,54-1,44 (м, 2H), 1,06-1,05 (м, 2H), 0,79-0,75 (м, 2H).

Пример 125: Синтез соединения 126

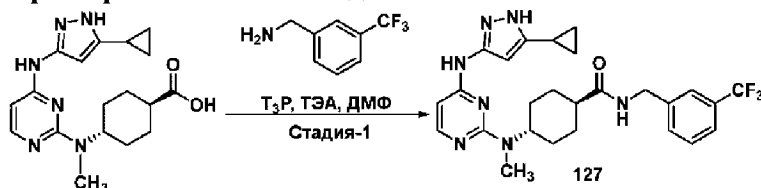


Стадия-1: Синтез 2-(5-циано-2-метоксифенил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида

[00290] К перемешиваемому раствору 2-(5-циано-2-метоксифенил)уксусной кислоты (70 мг, 0,366 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют триэтиламин (0,19 мл, 1,376 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (131 мг, 0,688 ммоль) и HOBT (30,9 мг, 0,229 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (150 мг, 0,458 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 7 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле с получением 2-(5-циано-2-метоксифенил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида (40 мг, 17,46%). **ЖХ чистота:** 99,53%; **m/z:** 501,9 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₇H₃₂N₈O₂, рассч. мол. масса 500,61). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,73-7,67 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,37-6,34 (м, 2H),

4,64-4,60 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,16 -2,10 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 4H), 1,49-1,31 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

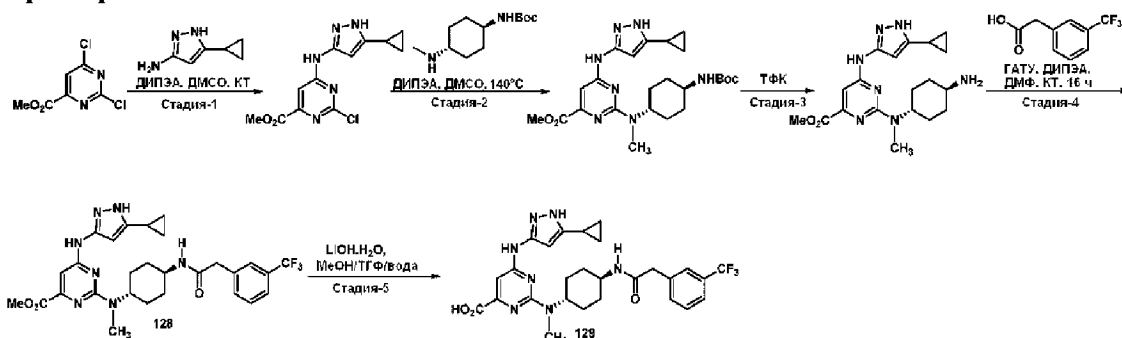
Пример 126: Синтез соединения 127



Стадия-1: Синтез (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-(3-(трифторметил)бензил)циклогексан-1-карбоксиамида

[00291] К перемешиваемому раствору (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,561 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,23 мл, 1,685 ммоль), затем добавляют T₃P (0,7 мл, 1,123 ммоль, 50% раствор в EtOAc). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют (3-(трифторметил)фенил)метанамина (0,8 мл, 0,561 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-(3-(трифторметил)бензил)циклогексан-1-карбоксиамида (30 мг, 10,71%). **ЖХ чистота:** 99,57%; **m/z:** 514,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₀N₇OF₃, расч. мол. масса 513,57).

Пример 127: Синтез соединений 128 & 129



Стадия-1: Синтез метил-2-хлор-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата

[00292] К перемешиваемому раствору метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (2 г, 9,661 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют ДИПЭА (3,36 мл, 19,322 ммоль) и 5-циклопропил-1H-пиразол-3-амин (1,3 г, 10,627 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь гасят водой, и

твердое вещество фильтруют, промывают петролейным эфиром и сушат в вакууме с получением метил-2-хлор-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (1,5 г, 53%). **ЖХ чистота:** 94,84%; **m/z:** 294,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₂H₁₂ClN₅O₂, рассч. мол. масса 293,71).

Стадия-2: Синтез метил-2-(((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)(метил)амино)-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата

[00293] К смеси метил-2-хлор-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (1,5 г, 5,107 ммоль) и трет-бутил-((1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил)карбамата (2,9 г, 12,76 ммоль) в ДМСО (15 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют ДИПЭА (1,78 мл, 10,214 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 140°C в микроволновой печи в течение 4 ч. Реакционную смесь гасят льдом-холодной водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием диоксида кремния 230- 400 меш, элюируют 0-60% этилацетатом в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил-2-(((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)(метил)амино)-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (1,2 г, 48,5%). **ЖХ чистота:** 54,66% **m/z:** 486,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₅N₇O₄, рассч. мол. масса 485,59).

Стадия-3: Синтез метил-2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата

[00294] К охлажденному 0°C раствору метил-2-(((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)(метил)амино)-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,029 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляют ТФК (5 мл). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ и после завершения потребления исходного материала, полученную смесь концентрируют, растирают с петролейным эфиром и снова концентрируют в высоком вакууме с получением метил-2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата в виде соли ТФК (500 мг, количественный выход). **ЖХ чистота:** 66,94%; **m/z:** 386,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₇N₇O₂, рассч. мол. масса 385,47).

Стадия-4: Синтез метил-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-(метил((1R,4R)-4-(2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамидо)циклогексил)амино)пиримидин-4-карбоксилата

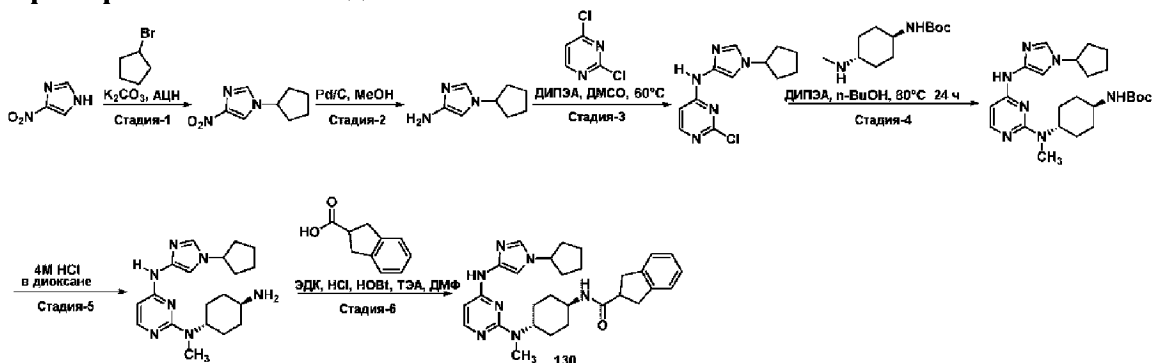
[00295] К раствору метил-2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (700 мг, 1,816 ммоль) в сухом ДМФ (7 мл) добавляют ДИПЭА (0,79 мл, 4,54 ммоль) по каплям при 0°C, затем ГАТУ (1,03 г, 2,724 ммоль) и 2-(3-(трифторметил)фенил)уксусную кислоту (185 мг, 0,908 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч.

После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением метил-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-(метил((1R,4R)-4-(2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамидо)циклогексил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (400 мг, 38,8%) в виде твердого вещества. **ЖХ чистота:** 95,95%; **m/z:** 572,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$, расщ. мол. масса 571,61).

Стадия-5: Синтез 6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-(метил((1R,4R)-4-(2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамидо)циклогексил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты

[00296] К перемешиваемому раствору метил-6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-(метил((1R,4R)-4-(2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамидо)циклогексил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,262 ммоль) в смеси растворителей метанол:ТГФ:вода (2: 2: 2 мл) добавляют $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (22 мг, 0,524 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 6 ч. Завершение реакции отслеживается СВЭЖХ. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с подвижной фазой 0,1%ТФК в воде/ацетонитриле с получением 6-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-(метил((1R,4R)-4-(2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамидо)циклогексил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты (30 мг, 20,5%). **ЖХ чистота:** 98,64%; **m/z:** 558,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$, расщ. мол. масса 557,58).

Пример 128: Синтез соединения 130



Стадия-1: Синтез 1-циклопентил-4-нитро-1H-имидазола

[00297] К раствору 4-нитро-1H-имидазола (5 г, 44,27 ммоль) в АЦН (200 мл) добавляют карбонат калия (12,2 г, 88,54 ммоль) и бромциклопентан (5,6 мл, 53,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с

градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением 1-циклопентил-4-нитро-1H-имидазола (5 г, 62% выход). **ЖХ чистота:** 97,1%; **m/z:** 182,09 [M+H]⁺ (Мол. формула C₈H₁₁N₃O₂, расщ. мол. масса 181,20).

Стадия-2: Синтез 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амина

[00298] К раствору 1-циклопентил-4-нитро-1H-имидазола (5 г, 27,624 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют Pd/C (1,0 г) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амина (4,5 г, неочищенный). **ЖХ чистота:** 44,6%; **m/z:** 152,11 [M+H]⁺ (Мол. формула C₈H₁₃N₃, расщ. мол. масса 151,21).

Стадия-3: Синтез 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-4-амина

[00299] К раствору 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амина (4,5 г, 29,801 ммоль) в ДМСО (45 мл) добавляют 2,4-дихлорпиримидин (5,2 г, 35,76 ммоль) и ДИПЭА (10,3 мл, 72,846 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют дихлорметаном, промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-4-амина (5,0 г, 64%). **ЖХ чистота:** 73,4%; **m/z:** 265,01 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₂H₁₄ClN₅, расщ. мол. масса 263,73).

Стадия-4: Синтез трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата

[00300] Смесь 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-4-амина (500 мг, 1,901 ммоль), трет-бутил-((1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил)карбамата (650 мг, 2,851 ммоль) и ДИПЭА (0,99 мл, 5,703 ммоль) в n-BuOH (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-100% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (300 мг, 34% выход). **ЖХ чистота:** 79,1%; **m/z:** 456,30 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₇N₇O₂, расщ. мол. масса 455,61).

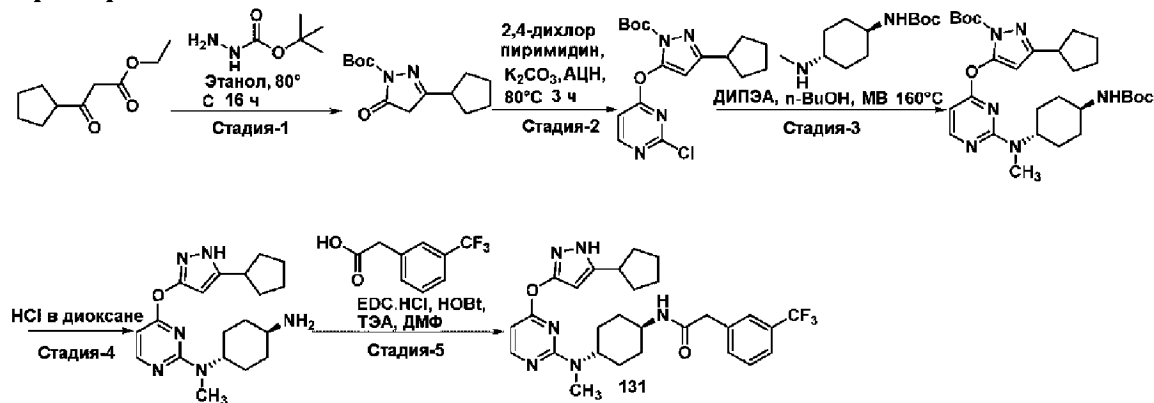
Стадия-5: Синтез N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина

[00301] Раствор трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (300 мг, 0,659 ммоль) в ДХМ (3 мл) охлаждают до 0°C и добавляют 4M HCl в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (300 мг, количественный выход). **ЖХ чистота:** 78,4%; **m/z:** 356,25 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₉N₇, расщ. мол. масса 355,49).

Стадия-6: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида

[00302] К смеси N²-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N⁴-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)-N²-метилпиримидин-2,4-диамина (300 мг, 0,845 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл) добавляют ТЭА (0,35 мл, 2,535 ммоль), EDC.HCl (242,09 мг, 1,267 ммоль), HOBT (57,037 мг, 0,422 ммоль) и 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту (136,90 мг, 0,845 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой до N-((1R,4R)-4-((4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамида (50 мг, 11%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,16%; **m/z:** 500,31 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₉H₃₇N₇O, расщ. мол. масса 499,66). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,82 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,20-7,12 (м, 4H), 6,04 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,60 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 6H), 3,04 (с, 1H), 2,26-2,20 (м, 2H), 2,10-2,07 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 5H), 1,81-1,75 (м, 6H), 1,50-1,47 (м, 2H).

Пример 129: Синтез соединения 131



Стадия-1: Синтез трет-бутил-3-циклопентил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата

[00303] К перемешиваемому раствору этил-3-циклопентил-3-оксопропаноата (2 г, 10,86 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют трет-бутилгидразинкарбоксилат (2,86 г, 21,73 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Полученный таким образом остаток растирают с петролейным эфиром с получением трет-бутил-3-циклопентил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,8 г, 65,9%). **ЖХ чистота:** 91,68%; **m/z:** 153,2 [M-Вос]⁺ (Мол. формула C₁₃H₂₀N₂O₃ рассч. мол. масса 252,31).

Стадия-2: Синтез трет-бутил-5-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-3-циклопентил-1H-пиразол-1-карбоксилата

[00304] К раствору трет-бутил-3-циклопентил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,8 г, 7,14 ммоль) в АЦН (25 мл) добавляют 2,4-дихлорпиримидин (1,26 г, 8,57 ммоль) и карбонат калия (2,95 г, 21,42 ммоль). Реакцию нагревают при 80°C в течение 3 ч. Завершение реакции отслеживают ТСХ. Реакционную смесь концентрируют для удаления ацетонитрила, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage-Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-30% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-5-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-3-циклопентил-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,2 г, 46,15%). **ЖХ чистота:** 96,02%; **m/z:** 265 [M-Вос]⁺ (Мол. формула C₁₇H₂₁ClN₄O₃ рассч. мол. масса 364,83).

Стадия-3: Синтез трет-бутил-5-((2-(((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-3-циклопентил-1H-пиразол-1-карбоксилата

[00305] К раствору трет-бутил-5-((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)-3-циклопентил-1H-пиразол-1-карбоксилата (1 г, 2,74 ммоль) в н-бутаноле (10 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют трет-бутил-((1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил)карбамат (1,25 г, 5,49 ммоль) и ДИПЭА (1,43 мл, 8,22 ммоль). Реакционную смесь подвергают нагреванию микроволнами при 160°C в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакцию охлаждают до комнатной температуры и концентрируют для удаления н-бутанола. Полученный остаток очищают с помощью Biotage-Isolera с использованием силикагеля (230-400 меш) с градиентным элюированием 0-30% петролейным эфиром в этилацетате с получением трет-бутил-5-((2-(((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-3-циклопентил-1H-пиразол-1-карбоксилата (1 г, 66,6%). **ЖХ чистота:** 93,57%; **m/z:** 457 [M-Вос]⁺ (Мол. формула C₂₉H₄₄N₆O₅ рассч. мол. масса 556,71).

Стадия-4: Синтез (1R,4R)-N1-(4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)-N1-метилциклогексан-1,4-диамина

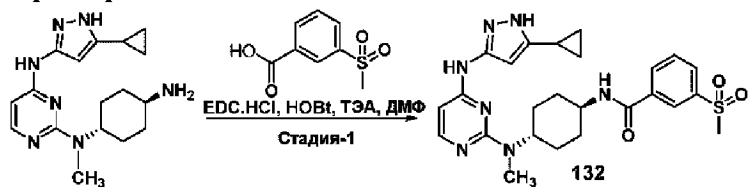
[00306] К перемешиваемому и охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-5-((2-(((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)(метил)амино)пиримидин-4-

ил)окси)-3-циклопентил-1H-пиразол-1-карбоксилата (1 г, 1,79 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляют HCl в диоксане (10 мл, 4M раствор). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, полученную смесь концентрируют, растирают с петролейным эфиром и концентрируют в высоком вакууме с получением (1R,4R)-N1-(4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)-N1-метилциклогексан-1,4-диамина в виде соли HCl (1 г, количественный выход). **ЖХ чистота:** 95,73%; **m/z:** 357 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₈N₆O рассчит. мол. масса 356,47).

Стадия-5: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида

[00307] К раствору 2-(3-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (0,114 г, 0,56 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют триэтиламин (0,39 мл, 2,8 ммоль), затем EDC.HCl (0,160 г, 0,84 ммоль) и HOBT (0,037 г, 0,28 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 15 мин. Затем добавляют (1R,4R)-N1-(4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)-N1-метилциклогексан-1,4-диамин (0,200 г, 0,56 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Завершение реакции отслеживают ТСХ, и после потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с подвижной фазой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)окси)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (40 мг, 13,2%). **ЖХ чистота:** 99,14%; **m/z:** 543,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₃F₃N₆O₂ рассчит. мол. масса 542,61). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,20 (д, J= 6,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 3H), 6,6 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,17-3,08 (м, 4H), 2,13-2,08 (м, 4H), 1,84-1,66 (м, 10H), 1,30 (с, 2H).

Пример 130: Синтез соединения 132

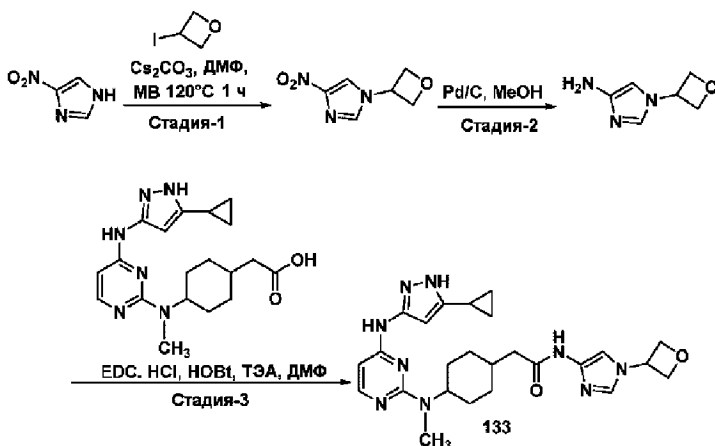


Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(метилсульфонил)бензамида

[00308] К перемешиваемому раствору 3-(метилсульфонил)бензойной кислоты (97,8 мг, 0,489 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,834 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (175 мг, 0,917 ммоль) и HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем

добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпириимидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, и после завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пириимидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(метилсульфонил)бензамида (120 мг, 38,71%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,63%; **m/z:** 510,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₁N₇O₃S, рассч. мол. масса 509,63). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,39 (с, 1H), 8,17-8,13 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 2H), 6,38-6,37 (м, 2H), 4,59-4,67 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,19-2,16 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 4H), 1,67-1,65 (м, 2H), 1,01-0,99 (м, 2H), 0,76 -0,74 (м, 2H).

Пример 131: Синтез соединения 133



Стадия-1: Синтез 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазола

[00309] К раствору 4-нитро-1H-имидазола (1,0 г, 8,849 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют Cs₂CO₃ (5,7 г, 17,698 ммоль) и 3-йодоксетан (4,8 г, 26,548 ммоль). Реакционную смесь нагревают в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют с получением 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазола (600 мг, неочищенный). **ЖХ чистота:** 93,5%; **m/z:** 170,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₆H₇N₃O₃, рассч. мол. масса 169,14).

Стадия-2: Синтез 1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-амина

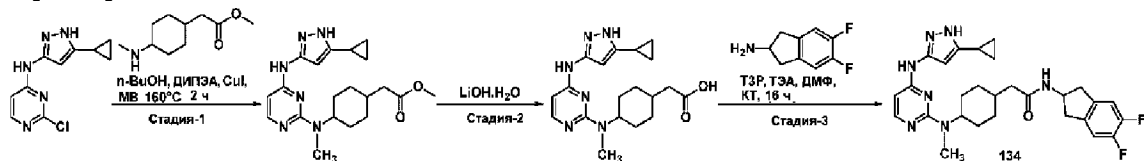
[00310] К перемешиваемому раствору 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазола (200 мг, 1,183 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляют 10% Pd/C (100 мг). Реакцию перемешивают при комнатной температуре под давлением баллона водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь фильтруют через слой целита и промывают метанолом. Полученный

фильтрат концентрируют с получением 1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (120 мг, неочищенный). **ЖХ чистота:** 83,1%; **m/z:** 140,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₆H₉N₃O, расщ. мол. масса 139,16).

Стадия-3: Синтез 2-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)ацетамида

[00311] К перемешиваемому раствору 2-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, 0,540 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют EDC.HCl (515,7 мг, 2,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (150,2 мг, 1,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Полученный органический слой промывают насыщенным раствором соли затем сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)ацетамида (12 мг, 4,5%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,07%; **m/z:** 492,28 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₃N₉O₂, расщ. мол. масса 491,60). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,87-7,85 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 6,10 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,45-5,39 (м, 1H), 5,09 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,87 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,41-2,33 (м, 3H), 1,93-1,80 (м, 8H), 1,30-1,25 (м, 1H), 1,00-0,97 (м, 2H), 0,75-0,73 (м, 2H).

Пример 132: Синтез соединения 134



Стадия-1: Синтез метил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата

[00312] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (317 мг, 1,35 ммоль) в n-BuOH (5 мл) в 20 мл МВ пробирке добавляют CuI (51 мг, 0,27 ммоль) и ДИПЭА (0,72 мл, 4,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин, и затем добавляют метил-2-(4-(метиламино)циклогексил)ацетат (500 мг, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в микроволновой печи при 160°C в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием 230-400

силикагеля, элюированного 0-10% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (230 мг, 44,4%). **ЖХ чистота:** 75,85%; **m/z:** 385,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₀H₂₈N₆O₂, расщ. мол. масса 384,48).

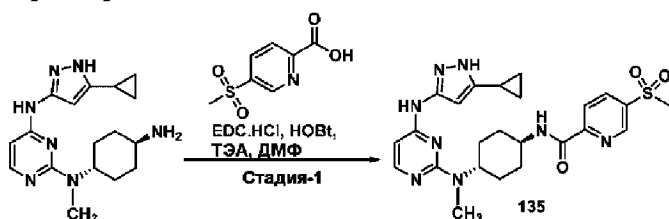
Стадия-2: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты

[00313] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (230 мг, 0,598 ммоль) в ТГФ:MeOH:H₂O (3 мл) добавляют LiOH·H₂O (50 мг, 1,19 ммоль), и реакционную смесь нагревают до 60°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, неочищенная). **ЖХ чистота:** 76,26%; **m/z:** 371,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₉H₂₆N₆O₂, расщ. мол. масса 370,46).

Стадия-3: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-N-(5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетамида

[00314] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (200 мг, 0,540 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) по каплям добавляют триэтиламин (0,23 мл, 1,62 ммоль), затем добавляют ТЗР (0,515 мл, 1,62 ммоль, 50% раствор в этилацетате). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем добавляют 5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-амин (91 мг, 0,540 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2-(4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-N-(5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)ацетамида (13 мг, 5%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 95,37%; **m/z:** 521,9 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₃F₂N₇O, расщ. мол. масса 521,62). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,84 (с, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,20-6,09 (м, 2H), 4,67-4,64 (м, 2H), 3,33-3,32 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,38-2,35 (м, 2H), 2,14-2,12 (м, 1H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,80-1,77 (м, 5H), 1,52-1,47 (м, 2H), 1,01-0,97 (м, 2H), 0,75-0,72 (м, 2H).

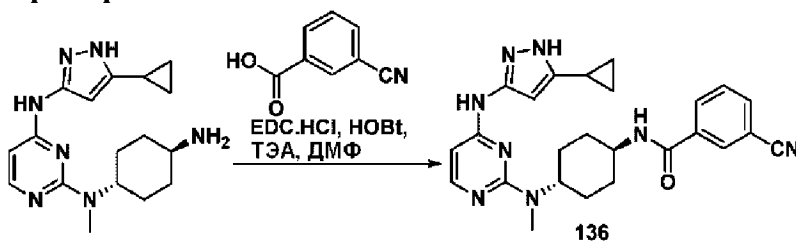
Пример 133: Синтез соединения 135



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-5-(метилсульфонил)пиколинамида

[00315] К перемешиваемому раствору 5-(метилсульфонил)пиколиновой кислоты (98,3 мг, 0,489 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,834 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (175,2 мг, 0,917 ммоль) и HOBT (41,2 мг, 0,530 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-5-(метилсульфонил)пиколинамида (30 мг, 9,64%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 96,47%; **m/z:** 511,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₀N₈O₃S расщ. мол. масса 510,62). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 9,15-9,14 (м, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 7,89 (д, J=6 Гц, 1H), 6,13-6,12 (м, 2H), 4,62-4,10 (м, 1H), 3,99-3,98 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,20-2,17 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,87-1,81 (м, 4H), 1,70-1,68 (м, 2H), 1,00-0,98 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

Пример 134: Синтез соединения 136

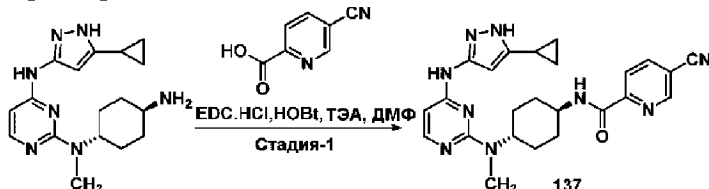


Стадия-1: Синтез 3-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)бензамида

[00316] К раствору 3-цианобензойной кислоты (90 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют TBA (0,25 мл, 1,833 ммоль), затем EDC.HCl (175 мг, 0,916 ммоль) и HOBT (82,4 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 3-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)бензамида (30 мг, 10,7%)

в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 94,77%; **m/z:** 457,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₂₈N₈O, расщ. мол. масса 456,55). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,18 (с, 1H), 8,13-8,11 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,66 (т, J=8 Гц, 1H), 6,19 (д, J=6 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 6H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,00-0,99 (м, 2H), 0,77-0,74 (м, 2H).

Пример 135: Синтез соединения 137

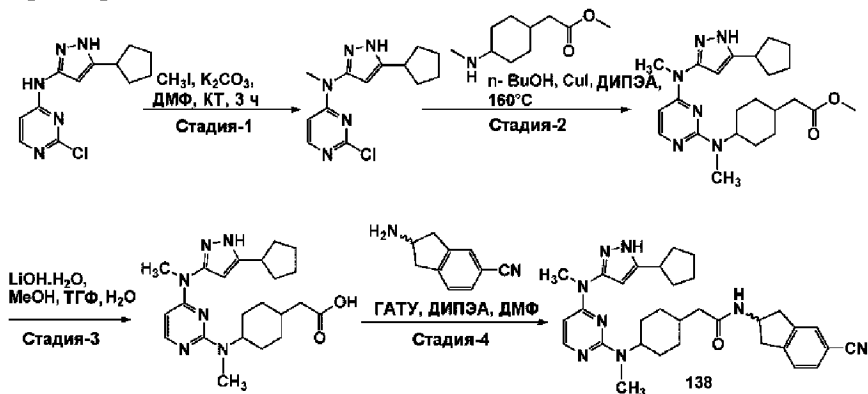


Стадия-1: Синтез 5-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)пиколинамида

[00317] К перемешиваемому раствору 5-цианопиколиновой кислоты (72,4 мг, 0,489 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,834 ммоль), затем добавляют EDC·HCl (175,2 мг, 0,917 ммоль) и HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением

5-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино) циклогексил)пиколинамида (45 мг, 16,12%) в виде соли ТФК. **ЖХ чистота:** 99,67%; **m/z:** 472,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₂₇N₉O, расщ. мол. масса 471,61). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,99 (с, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,28-8,26 (м, 1H), 7,74 (д, J=6 Гц, 1H), 6,38-6,37 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,21-2,17 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 5H), 1,72-1,65 (м, 3H), 1,07-1,05 (м, 2H), 0,78-0,66 (м, 2H).

Пример 136: Синтез соединения 138



Стадия-1: Синтез 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N-

метилпиримидин-4-амина

[00318] К перемешиваемому раствору 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (1,5 г, 5,703 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) охлаждают при 0°C добавляют карбонат калия (1,57 г, 11,40 ммоль). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Затем йодметан (0,8 г, 5,703 ммоль) добавляют по каплям, и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакцию отслеживается СВЭЖХ и показывает 50% превращение. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над *безводным* Na₂SO₄ затем концентрируют. Остаток очищают с использованием Biotage Isolera (230-400 силикагель) с градиентным элюированием 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амина (320 мг, 20,25%). **ЖХ чистота:** 91,85%; **m/z:** 278,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₃H₁₆ClN₅, расщ. мол. масса 277,76).

Стадия-2: Синтез метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата

[00319] К раствору метил-2-(4-(метиламино)циклогексил)ацетата (400 мг, 2,162 ммоль) в н-бутаноле (5 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют CuI (123 мг, 0,648 ммоль) и 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амин (300 мг, 1,081 ммоль). Реакционную смесь нагревают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 3 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ, и после завершения потребления исходного материала, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью с использованием Biotage Isolera (230-400 силикагель) с градиентным элюированием 0-50% этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (200 мг, 43,4% выход). **ЖХ чистота:** 82,9%; **m/z:** 427,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₃H₃₄N₆O₂, расщ. мол. масса 426,57).

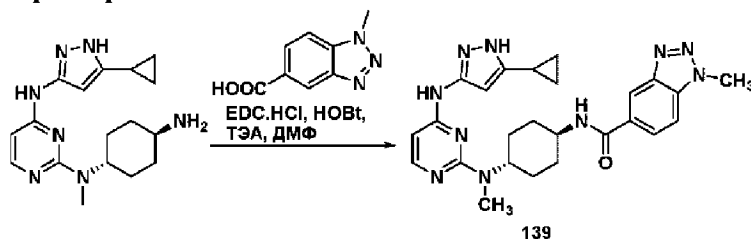
Стадия-3: Синтез 2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты

[00320] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетата (180 мг, 0,422 ммоль) в смеси воды, ТГФ, метанола (1:1:1, 3 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (18 мг, 0,422 ммоль), и реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживают ТСХ. Реакционную смесь концентрируют с получением 2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (150 мг, 86%). **ЖХ чистота:** 91,2%; **m/z:** 413,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₂H₃₂N₆O₂, расщ. мол. масса 412,54).

Стадия-4: Синтез N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида

[00321] К раствору 2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (180 мг, 0,436 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (0,22 мл, 1,308 ммоль) и ГАТУ (328 мг, 0,654 ммоль). Реакцию перемешивают в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем добавляют 2-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрил (69 мг, 0,436 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, добавляют воду и смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой отделяют и сушат над *безводным* сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)ацетамида (70 мг, 29%). **ЖХ чистота:** 99,6%; **m/z:** 553,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₃₂H₄₀N₈O, рассч. мол. масса 552,73). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,63-7,60 (м, 2H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 6,21 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,67-4,65 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,37-3,34 (м, 2H), 3,17-3,09 (м, 4H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,37-2,35 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 3H), 1,90-1,64 (м, 14H), 1,30-1,15 (м, 1H).

Пример 137: Синтез соединения 139

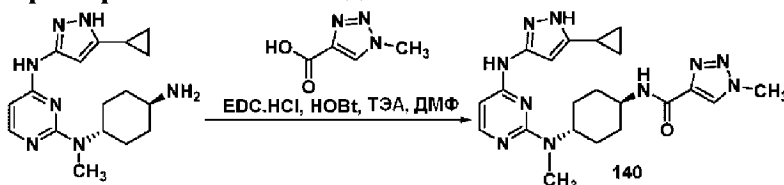


Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамида

[00322] К раствору 1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновой кислоты (162,2 мг, 0,916 ммоль) в сухом ДМФ (6 мл) добавляют ТЭА (0,38 мл, 2,752 ммоль), затем EDC.HCl (262 мг, 1,376 ммоль) и HOBT (124 мг, 0,916 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (300 мг, 0,916 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамида (45 мг, 10%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,34%; **m/z:** 487,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₀N₁₀O, рассч. мол. масса 486,58). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,50 (с,

1H), 8,06 (дд, J=8,8, 8,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,15-6,13 (м, 2H), 4,57-4,62 (м, 1H), 4,37 (с, 3H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,21-2,18 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 5H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,00-0,96 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

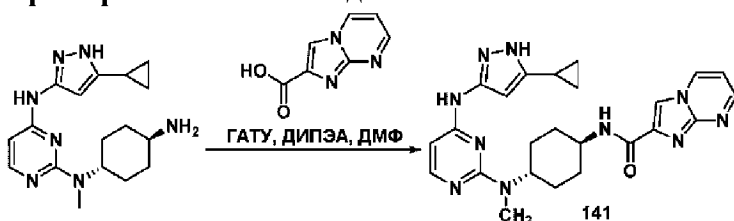
Пример 138: Синтез соединения 140



Синтез N-((1R,4R)-4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)аминоциклогексил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида

[00323] К раствору 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (58 мг, 0,458 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют ТЭА (0,2 мл, 1,374 ммоль), затем EDCI.HCl (134 мг, 0,688 ммоль) и HOBT (61,9 мг, 0,458 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (150 мг, 0,458 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)аминоциклогексил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (50 мг, 25%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,56%; **m/z:** 437,4 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₁H₂₈N₁₀O, рассч. мол. масса 436,52). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,30 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,55-6,29 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 2H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 5H), 1,67-1,57 (м, 2H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,79-0,75 (м, 2H).

Пример 139: Синтез соединения 141

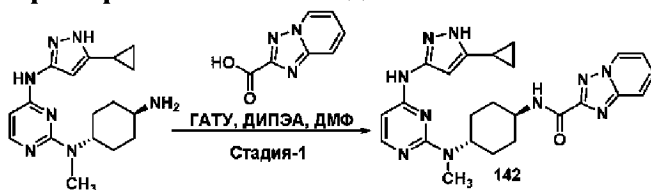


Синтез N-((1R,4R)-4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)аминоциклогексил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-карбоксамида

[00324] К раствору имидазо[1,2-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (74,6 мг, 0,458 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют ДИПЭА (0,23 мл, 1,376 ммоль), затем ГАТУ (261 мг, 0,687 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (150 мг, 0,458 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции,

реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2-карбоксамида (20 мг, 9,2%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 98,83%; **m/z:** 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}$, расщ. мол. масса 472,56). **^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD):** δ 9,80 (дд, $J=7,2, 7,2$ Гц, 1H), 8,74-8,73 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,88 (д, $J=6$ Гц, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 6,18 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,69 -4,61 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,20-2,17 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 5H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,00-0,96 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

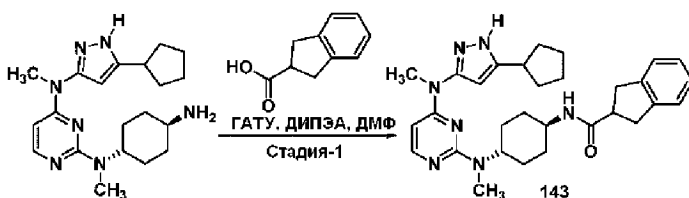
Пример 140: Синтез соединения 142



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида

[00325] К перемешиваемому раствору [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,550 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют ДИПЭА (0,28 мл, 1,650 ммоль), затем ГАТУ (418 мг, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (717 мг, 0,440 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют 10% метаноле в дихлорметане. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида (50 мг, 19,3%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,43%; **m/z:** 473,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}$ расщ. мол. масса 472,56). **^1H ЯМР (400МГц, MeOD):** δ 8,89 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,89-7,74 (м, 3H), 7,32 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,41-6,35 (м, 2H), 4,65-4,58 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 5H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,06-0,97 (м, 2H), 0,79-0,67 (м, 2H).

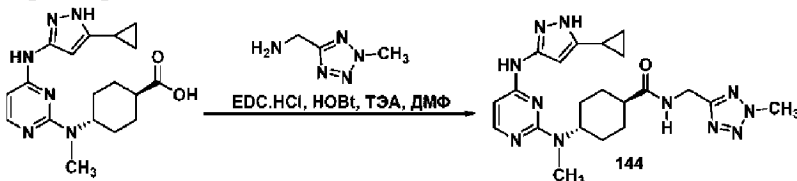
Пример 141: Синтез соединения 143



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид

[00326] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (0,052 г, 0,32 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют ДИПЭА (0,35 мл, 2 ммоль), затем ГАТУ (0,235 г, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамин (0,150 г, 0,4 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водой. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид (40 мг, 19,2%). **ЖХ чистота:** 97,66%; **m/z:** 514,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₃₀H₃₉N₇O расщ. мол. масса 513,69). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,63 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 4H), 6,27 (д, J= 6,8 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,52-4,49 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,28-3,21 (м, 6H), 3,18-3,11 (с, 3H), 2,14-2,11 (м, 4H), 1,88-1,82 (м, 6H), 1,78-1,65 (м, 4H), 1,65-1,49 (м, 2H).

Пример 142: Синтез соединения 144

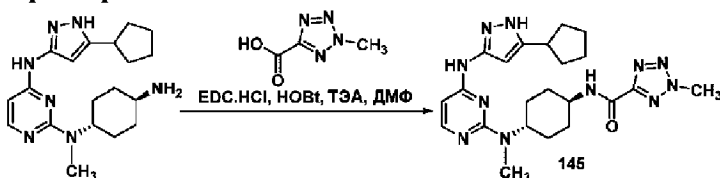


Стадия-1: Синтез (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид

[00327] К перемешиваемому раствору (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,561 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,23 мл, 1,685 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (160,9 мг, 0,842 ммоль) и HOBT (37,92 мг, 0,280 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляют (2-метил-2H-тетразол-5-ил)метанамин (66,96 мг, 0,449 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции

(отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)-N-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (30 мг, 12%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,90%; **m/z:** 452,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_{11}\text{O}$, расщ. мол. масса 451,54). **^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD):** δ 7,85 (д, J=6 Гц, 1H), 6,15-6,21-6,14 (м, 2H), 4,70-4,62 (м, 3H), 4,35 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,84-1,82 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 4H), 1,01-1,00 (м, 2H), 0,66-0,44 (м, 2H).

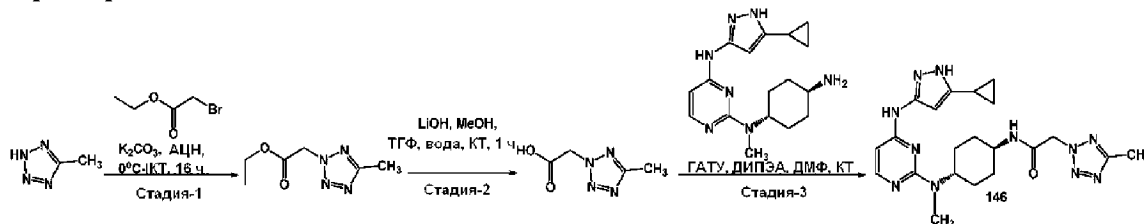
Пример 143: Синтез соединения 145



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамид

[00328] К перемешиваемому раствору 2-метил-2H-тетразол-5-карбоновой кислоты (72 мг, 0,563 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют ДИПЭА (0,29 мл, 1,689 ммоль) и ГАТУ (321 мг, 0,844 ммоль). Реакцию перемешивают при КТ в течение 10 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,563 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, реакционную смесь гасят водой, экстрагируют дихлорметаном и затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамид (25 мг, 10%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,26%; **m/z:** 466,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Мол. формула $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_{11}\text{O}$, расщ. мол. масса 465,57). **^1H ВТЯМР (400МГц, CD_3OD):** δ 7,88 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,25-6,15 (м, 2H), 4,64-4,61 (м, 1H), 4,46 (с, 3H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,13-3,09 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 4H), 1,85-1,82 (м, 6H), 1,77-1,66 (м, 6H).

Пример 144: Синтез соединения 146



Стадия-1: Синтез этил-2-(5-метил-2H-тетразол-2-ил)ацетата

[00329] К охлажденному (0°C) раствору 5-метил-2Н-тетразола (500 мг, 5,949 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют карбонат калия (1,64 г, 11,899 ммоль), затем добавляют этил-2-бромацетат (0,99 мл, 8,924 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением этил-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)ацетата (700 мг, 69,30%). **ЖХ чистота:** 99,30%; **m/z:** 171,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₈H₁₀N₄O₂ расщ. мол. масса 170,17).

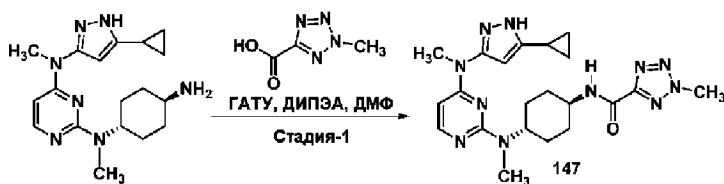
Стадия-2: Синтез 2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)уксусной кислоты

[00330] К перемешиваемому раствору этил-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)ацетата (700 мг, 4,117 ммоль) в ТГФ, метаноле, воде (1:1:1, 10 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (518,3 мг, 12,352 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)уксусной кислоты (400 мг, 68,49%). **ЖХ чистота:** 88,24%; **m/z:** 143,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₄H₆N₄O₂ расщ. мол. масса 142,12).

Стадия-3: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)ацетамида

[00331] К перемешиваемому раствору 2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)уксусной кислоты (104 мг, 0,733 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,834 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (175,2 мг, 0,917 ммоль) и HOBT (41,2 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Водный слой концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-2-(5-метил-2Н-тетразол-2-ил)ацетамида (9 мг, 3,27%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,37%; **m/z:** 452,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₁H₂₉N₁₁O, расщ. мол. масса 451,54). **¹H ЯМР (400МГц, MeOD):** δ 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 6,13 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,67-4,58 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,12-2,09 (м, 2H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 4H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,03-0,99 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

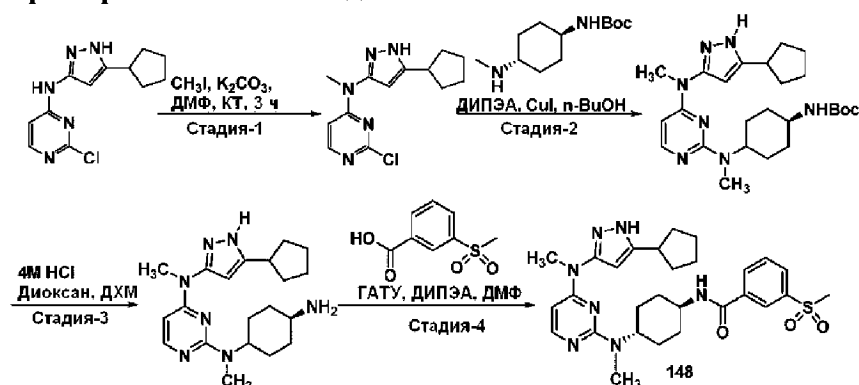
Пример 145: Синтез соединения 147



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-(метил)амино)пиримидин-2-ил)-(метил)амино)циклогексил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамида

[00332] К раствору 2-метил-2H-тетразол-5-карбоновой кислоты (75 мг, 0,580 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (0,3 мл, 1,75 ммоль) по каплям при 0°C, затем добавляют ГАТУ (445 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,580 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют для удаления растворителя с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-(метил)амино)пиримидин-2-ил)-(метил)амино)циклогексил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамида (30 мг, 11,36%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,58%; **m/z:** 452,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₁H₂₉N₁₁O, расщ. мол. масса 451,54). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,97 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,61-4,58 (м, 1H), 4,45 (с, 3H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,03-0,97 (м, 2H), 0,79-0,75 (м, 2H).

Пример 146: Синтез соединения 148



Стадия-1: Синтез 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амин

[00333] К раствору 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (3 г, 11,4 ммоль) в сухом ДМФ добавляют карбонат калия (3,14 г, 22,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при КТ. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют метилйодид (0,71 мл, 11,4 ммоль).

Реакционную смесь затем перемешивают при КТ в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ (остается 40% ИМ). Реакционную смесь разбавляют водой, и органический слой экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400) с градиентным элюированием 0-20% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амин (1,1 г, 35,48%). **ЖХ чистота:** 93,2%; **m/z:** 276,2 [M-H]⁻ (Мол. формула C₁₃H₁₆ClN₅ расщ. мол. масса 277,76).

Стадия-2: Синтез трет-бутил(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата

[00334] К раствору трет-бутил(4-(метиламино)циклогексил)карбамата (1 г, 4,38 ммоль) в н-бутаноле (10 мл) в 20 мл микроволновой пробирке добавляют 2-хлор-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилпиримидин-4-амин (0,607 г, 2,19 ммоль), ДИПЭА (2,29 мл, 25,5 ммоль) и йодид меди (100 мг). Реакционную смесь нагревают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 2 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют для удаления растворителя. Неочищенный продукт очищают с помощью Biotage Isolera с использованием силикагеля (230-400) с градиентным элюированием 0-60% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил(4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (614 мг, 30,7%). **ЖХ чистота:** 96,3%; **m/z:** 470. [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₉N₇O₂ расщ. мол. масса 469,3).

Стадия-3: Синтез N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамина

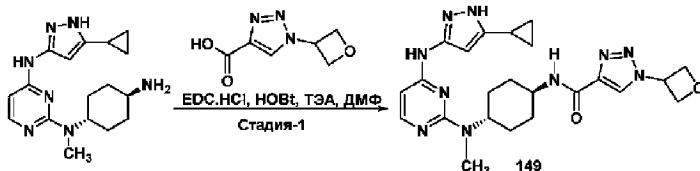
[00335] Перемешиваемый раствор трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (0,614 г, 1,39 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) охлаждают до 0°C и добавляют HCl в диоксане (6 мл, 4M раствор). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения потребления исходного материала, полученную реакционную смесь концентрируют и растирают с петролейным эфиром, и затем концентрируют в высоком вакууме с получением N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамина в виде соли HCl (600 мг, количественный выход). **ЖХ чистота:** 95,63%; **m/z:** 370,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₀H₃₁N₇ расщ. мол. масса 369,2).

Стадия-4: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(метилсульфонил)бензамида

[00336] К раствору 3-(метилсульфонил)бензойной кислоты (0,135 г, 0,67 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют ДИПЭА (0,35 мл, 2,01 ммоль), затем ГАТУ (0,386 г, 1,01

ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)-N2,N4-диметилпиримидин-2,4-диамин (0,250 г, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над *безводным* сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(метилсульфонил)бензамида (80 мг, 21,44%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 96,94%; **m/z:** 552,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₈H₃₇N₇O₃S расщ. мол. масса 551,71). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,41 (с, 1H), 8,18-8,12 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,98 (д, J=6 Гц, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,15-3,12 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,17-2,11 (м, 4H), 1,86-1,80 (м, 6H), 1,79-1,69 (м, 6H).

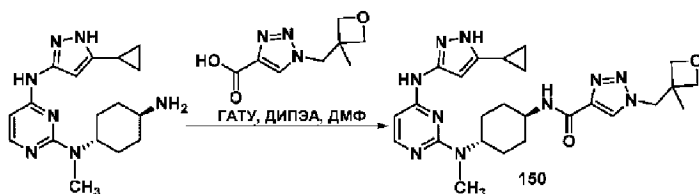
Пример 147: Синтез соединения 149



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида

[00337] К раствору 1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (103 мг, 0,611 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют ТЭА (0,3 мл, 1,8 ммоль), затем добавляют EDC.HCl (232 мг, 1,22 ммоль) и HOBT (123 мг, 0,917 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют для удаления растворителя с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (30 мг, 10,27%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,28%; **m/z:** 479,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₃H₃₀N₁₀O₂, расщ. мол. масса 478,56). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,57 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,15-6,09 (м, 2H), 5,92-5,86 (м, 1H), 5,23-5,14 (м, 2H), 5,09-5,05 (м, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,17-2,14 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 4H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,02-1,00 (м, 2H), 0,77-0,75 (м, 2H).

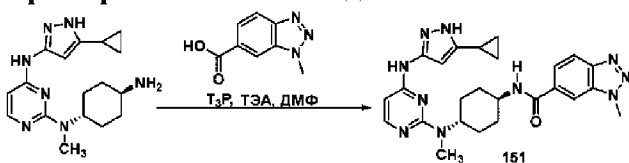
Пример 148: Синтез соединения 150



Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксиамида

[00338] К раствору 1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (84 мг, 0,427 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (0,32 мл, 1,832 ммоль), затем ГАТУ (464 мг, 1,221 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,610 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксиамида (65 мг, 23%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 97,95%; **m/z:** 507,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₄N₁₀O₂ расщ. мол. масса 506,62). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,37 (с, 1H), 7,86 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 6,19-6,17 (д, J= 6,4 Гц, 2H), 4,72-4,67 (м, 4H), 4,43-4,41 (д, J= 5,2 Гц, 2H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 4H), 1,69-1,62 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 4H), 1,00-0,98 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

Пример 149: Синтез соединения 151

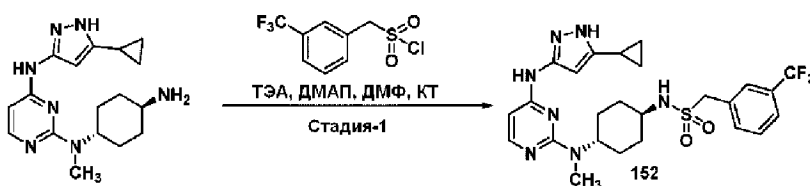


Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксиамида

[00339] К раствору 1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоновой кислоты (108 мг, 0,611 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют ТЭА (0,3 мл, 1,83 ммоль), затем добавляют Т3Р (0,6 мл, 1,83 ммоль, 50% в EtOAc). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем добавляют N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамин (200 мг, 0,611 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным*

Na₂SO₄ и концентрируют для удаления растворителя с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-6-карбоксамид (24 мг, 8,08%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 98,11%; **m/z:** 487,3 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₀N₁₀O, расщ. мол. масса 486,58). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,25 (с, 1H), 8,06-8,04 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 2H), 6,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,40 (с, 3H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,22-2,13 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 5H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,0-0,95 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

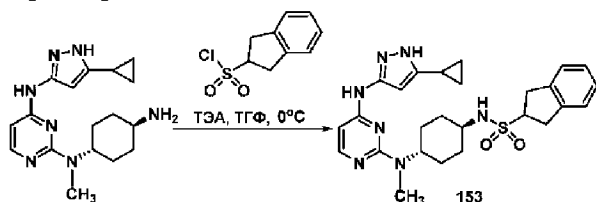
Пример 150: Синтез соединения 152



Стадия-1: Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-(3-(трифторметил)фенил)метансульфонамида

[00340] К раствору N₂-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N₄-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N₂-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ДМФ (4,0 мл) добавляют ДМАП (каталитический), триэтиламин (0,43 мл, 3,054 ммоль), затем добавляют (3-(трифторметил)фенил)метансульфонилхлорид (790 мг, 3,054 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Потребление исходных материалов отслеживают ТСХ и анализом ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1%ТФК в воде/ацетонитриле) с получением указанного в заголовке соединения N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-(3-(трифторметил)фенил)метансульфонамида (25 мг, 7%). **ЖХ чистота:** 98,06%; **m/z:** 550,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₀N₇O₂S, расщ. мол. масса 549,62), **¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD):** δ 7,74 (д, J=8 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,63-7,59 (м, 1H), 6,36-6,33 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 3,16-3,14 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 5H), 1,68-1,45 (м, 3H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

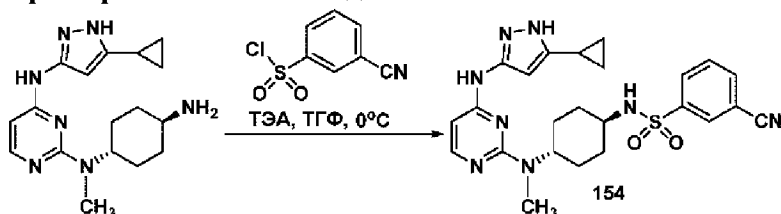
Пример 151: Синтез соединения 153



Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-метилциклопент-3-ен-1-сульфонамида

[00341] К раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) добавляют ТЭА (0,25 мл, 1,83 ммоль), затем добавляют 2,3-дигидро-1H-инден-2-сульфонилхлорид (330 мг, 1,52 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, растворитель выпаривают с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1%ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-метилциклопент-3-ен-1-сульфонамида (25 мг, 8,06%). **ЖХ чистота:** 98,96%; **m/z:** 508,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₆H₃₃N₇O₂S, расщ. мол. масса 507,66). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,71 (д, J=7,2 Гц 1H), 7,26-7,17 (м, 4H), 6,36-6,21 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,12-4,08 (м, 1H), 3,42-3,27 (м, 5H), 3,06 (с, 3H), 2,07-1,98 (м, 3H), 1,82-1,76 (м, 4H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

Пример 152: Синтез соединения 154

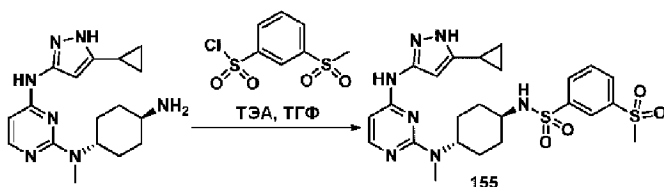


Синтез

3-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)бензолсульфонамида

[00342] К раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) добавляют ТЭА (0,17 мл, 1,22 ммоль), затем добавляют 3-цианобензолсульфонилхлорид (123 мг, 0,611 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ТСХ. После завершения реакции, растворитель выпаривают с получением неочищенного соединения, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением 3-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)бензолсульфонамида (25 мг, 8,33%). **ЖХ чистота:** 99,11%; **m/z:** 493,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₂₈N₈O₂S, расщ. мол. масса 492,60). **(VT)¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,24 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 7,99-7,76 (м, 1H), 7,78 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,32-6,15 (м, 2H), 4,59-4,54 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,98-1,92 (м, 3H), 1,78-1,69 (м, 4H), 1,50-1,40 (м, 2H), 1,05-1,02 (м, 2H), 0,77-0,73 (м, 2H).

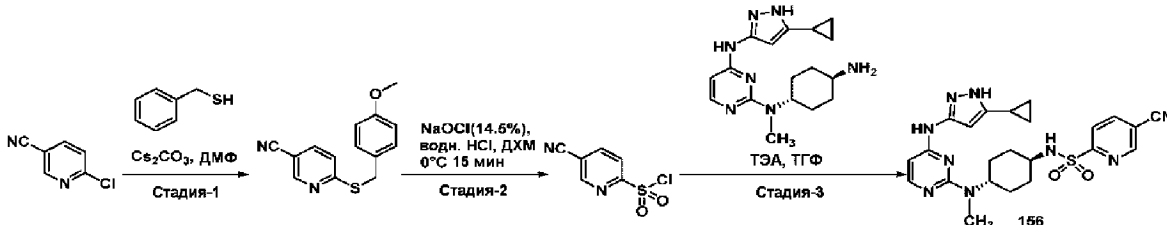
Пример 153: Синтез соединения 155



Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонамида

[00343] К раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (200 мг, 0,611 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) добавляют ТЭА (0,25 мл, 1,833 ммоль). Реакцию охлаждают до 0°C и добавляют 3-(метилсульфонил)бензолсульфонилхлорид (310 мг, 1,223 ммоль) порциями. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживается СВЭЖХ), реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонамида (30 мг, 9,09%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 99,44%; **m/z:** 546,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₄H₃₁N₇O₄S₂, расщ. мол. масса 545,68). **¹H ВТЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,45 (с, 1H), 8,24-8,19 (м, 2H), 7,88-7,84 (м, 2H), 6,15-6,10 (м, 2H), 4,62-4,57 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,93-1,88 (м, 3H), 1,71-1,59 (м, 4H), 1,52-1,44 (м, 2H), 0,99-0,97 (м, 2H), 0,74-0,70 (м, 2H).

Пример 154: Синтез соединения 156



Стадия-1: Синтез 6-((4-метоксибензил)тио)никотинонитрил

[00344] К перемешиваемому раствору 6-хлорникотинонитрила (500 мг, 3,6231 ммоль) в сухом ДМФ (8 мл) добавляют карбонат цезия (1,4 г, 4,3478 ммоль), затем фенолметантиол (0,42 мл, 3,6231 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор перемешивают в течение еще 6 ч при 60°C. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над *безводным* Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 6-((4-метоксибензил)тио)никотинонитрила (900 мг, неочищенный) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. **ЖХ чистота:** 96,21%; **m/z:** 257,0 [M+H]⁺ (Мол. формула C₁₄H₁₂N₂OS расщ. мол. масса 256,32).

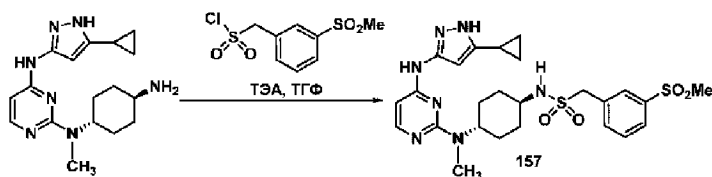
Стадия-2: Синтез 5-циано-2-сульфонилхлорида

[00345] К перемешиваемому раствору 6-((4-метоксибензил)тио)никотинитрила (300 мг, 2,027 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляют водную HCl (2 мл) и воду (4 мл) по каплям при 0°C, затем добавляют гипохлорит натрия (3 мл, 14,5%) по каплям при той же температуре в течение 15 мин. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ, и реакционную смесь непосредственно выпаривают в вакууме с получением 5-цианопиридин-2-сульфонилхлорида (280 мг, неочищенный). Который берут непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. **ЖХ чистота:** (Мол. формула C₆H₃ClN₂O₂S расщ. мол. масса 202,61).

Стадия-3: Синтез 5-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)пиридин-2-сульфонамида

[00346] К охлажденному (0°C) раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(3-циклопропил-2H-пиррол-5-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (150 мг, 0,458 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл) добавляют ТЭА (0,2 мл, 1,374 ммоль), затем по каплям добавляют 5-цианопиридин-2-сульфонилхлорид (278 мг, 1,374 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прогресс реакции отслеживают СВЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-циано-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)пиридин-2-сульфонамида (25 мг, 11%) в виде свободного основания. **ЖХ чистота:** 98,81%; **m/z:** 494 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₃H₂₇N₉O₂S расщ. мол. масса 493,59). **¹H ВТЯМР (400МГц, MeOD):** δ 9,04 (с, 1H), 8,42 (д, J= 6 Гц, 1H), 8,15 (д, J= 7,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 6,15-6,05 (м, 2H), 4,57-4,51 (м, 1H), 3,32-3,21 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,03-1,89 (м, 3H), 1,73-1,64 (м, 4H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,74-0,70 (м, 2H).

Пример 155: Синтез соединения 157

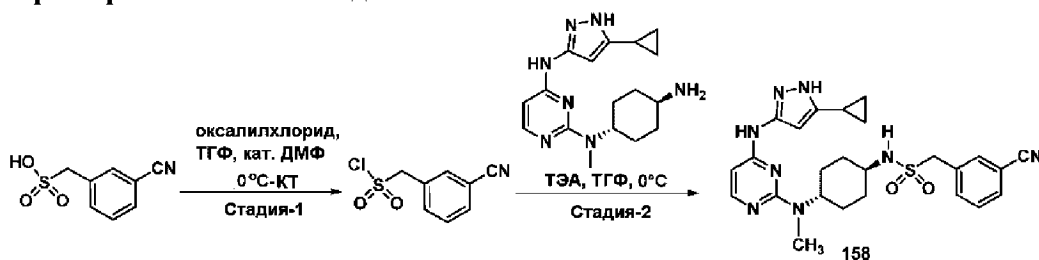


Синтез N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)метансульфонамида

[00347] К охлажденному (0°C) раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (150 мг, 0,45 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) добавляют ТЭА (0,2 мл, 1,3 ммоль), затем добавляют (3-(метилсульфонил)фенил)метансульфонилхлорид (260 мг, 0,91 ммоль) порциями в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь выпаривают с получением неочищенного соединения, которое

очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/ацетонитриле) с получением N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)метансульфонамида (12 мг, 3,9% выход). **ЖХ чистота:** 98,69%; **m/z:** 560,2 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₃N₇O₄S₂, рассч. мол. масса 559,70). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 8,09 (м, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 6,35-6,21 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,33-3,32 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,16-2,12 (м, 2H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 4H), 1,48-1,44 (м, 2H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,78-0,72 (м, 2H).

Пример 156: Синтез соединения 158



Стадия-1: Синтез (3-цианофенил)метансульфонилхлорида

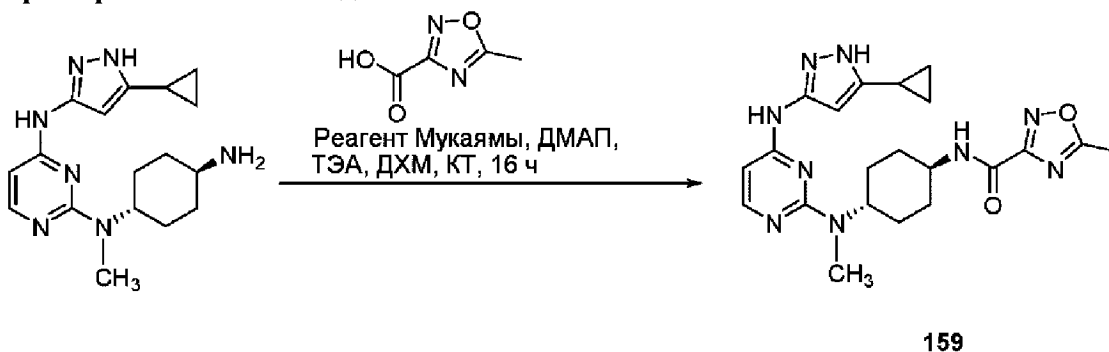
[00348] К раствору (3-цианофенил)метансульфоновой кислоты (100 мг, 0,46 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) добавляют оксалилхлорид (0,2 мл, 1,39 ммоль) затем добавляют сухой ДМФ (0,2 мл) при 0°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют с получением (3-цианофенил)метансульфонилхлорида (120 мг, неочищенный), который берут непосредственно на следующей стадии. **ЖХ чистота:** не записано (Мол. формула C₈H₆ClNO₂S, рассч. мол. масса 215,65).

Стадия-2: Синтез 1-(3-цианофенил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)метансульфонамида

[00349] К охлажденному (0°C) раствору N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина (152 мг, 0,464 ммоль) и ТЭА (0,2 мл, 1,38 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) в атмосфере азота добавляют (3-цианофенил)метансульфонилхлорид (120 мг, 0,556 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Прогресс реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь выпаривают с получением остатка. Полученный остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1%ТФК в воде/ацетонитриле) с получением 1-(3-цианофенил)-N-((1R,4R)-4-((4-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексил)метансульфонамида (25 мг, 10,8%). **ЖХ чистота:** 95,79%; **m/z:** 507,1 [M+H]⁺ (Мол. формула C₂₅H₃₀N₈O₂S, рассч. мол. масса 506,63). **¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD):** δ 7,84 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 3H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,37-6,21 (м,

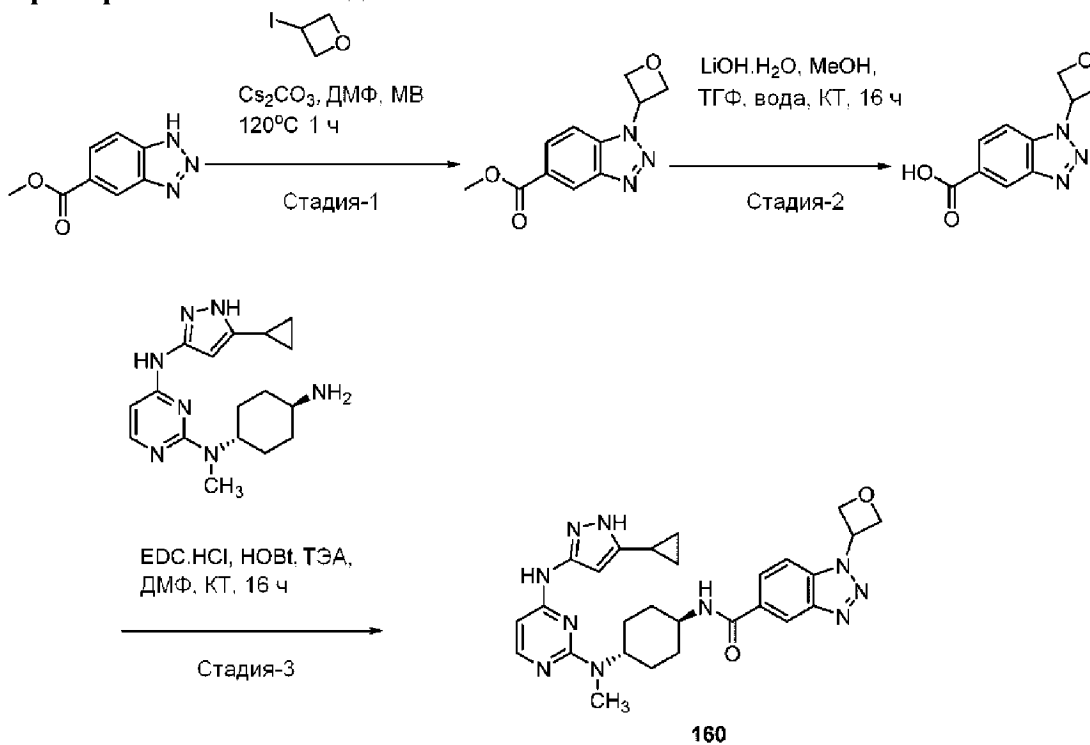
2H), 4,44 (с, 2H), 3,32-3,20 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,99-1,95 (м, 2H), 1,82-1,77 (м, 4H), 1,53-1,44 (м, 2H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H).

Пример 157: Синтез соединения 159

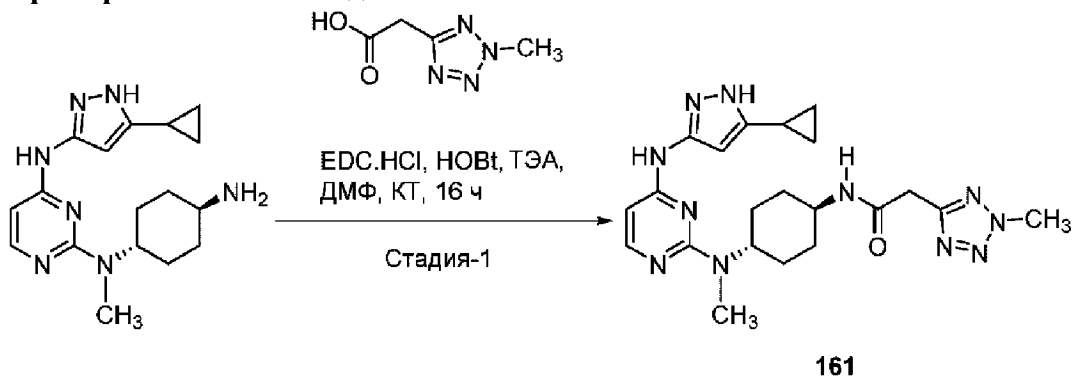


[00350] Соединение **159** получают из N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина. Выход 12 мг. Чистота (ВЭЖХ) 98,6%, МС (m/e 438).

Пример 158: Синтез соединения 160



Пример 159: Синтез соединения 161



[00351] Соединение **161** получают из N2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)-N4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N2-метилпиримидин-2,4-диамина. Выход 60 мг. Чистота (ВЭЖХ) 98,6%, МС (m/e 438).

Пример 160: Разложение белка MucN

Клеточная культура

[00352] В T150 колбу засевают либо 2×10^6 L-363 (клеточную линию лейкоза человека), либо SKNBE2 (клеточную линию нейробластомы) клетки всего в 30 мл, содержащих среду Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Thermo Fisher, Кат. № 11875-085), 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Thermo Fisher: Кат. №10437-028), 1% пенициллина/стрептомицина (Thermo Fisher: Кат. №10378016) и 1% амфотерицина В (Thermo Fisher, Кат. №15290026). Клетки расщепляют каждые 72 часа путем повторного посева клеток L-363 или SKNBE2, и отмечают количество пассажей. Примечательно, что клеточные культуры, имеющие более 40 пассажей, не используют, и большинство экспериментов проводят с клетками менее 30 пассажей.

Вестерн-блоттинг

[00353] В 6-луночный планшет для клеточной культуры высевают всего 3 мл либо 1×10^6 клеток/мл L-363, либо клеток SKNBE2, что дает всего 3×10^6 клеток на лунку. В каждую лунку, содержащую 3 мл клеточной линии либо L-363, либо SKNBE2, добавляют 6 мкл соединения, модулирующего MucN (1 мМ), и полученный планшет встряхивают слева-направо и не вращают. Через 6 часов, клетки помещают в 15 мл пробирку falcon и центрифугируют при 500G при 4°C в центрифуге с бакет-ротором. Затем среду осторожно удаляют, не трогая дебрис. Дебрис затем промывают 3 мл охлажденного натрий-фосфатного буфера (PBS) и подвергают циклу центрифугирования. PBS затем удаляют, и дебрис лизируют в 200 мкл лизисного буфера для радиоиммунопреципитации (RIPA) (Thermo Fisher: Кат. № 899000), который дополнен ингибиторами протеазы и фосфатазы (Thermo Fisher: Кат. № A32959). Клеточный лизат затем подвергают центрифугированию в центрифуге в течение 10 минут при 13000G при 4°C. Затем супернатант осторожно переносят в свежую пробирку Eppendorf, не трогая дебрис (~180 мкл). Концентрацию белка в клеточном лизате затем определяют с использованием бицинхониновой кислоты (анализ BCA) согласно протоколу производителя (Thermo Fisher: Кат. № 23227).

Разделение и перенос в геле

[00354] Клеточный лизат, приблизительно 25 мкг - 30 мкг, загружают на лунку в 4-20% полиакриламидный гель (BioRad. Кат. № 5671094). После прогона красителя по гелю, гель переносят на нитроцеллюлозную мембрану (BioRad: Кат. № 1704159) с помощью турбо-системы трансблоттинга (BioRad: Кат. № 1704150) в соответствии с протоколом производителя. После переноса в течение 30 минут, мембрану блокируют 5% BSA в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем BSA вымывают и добавляют выбранное первичное антитело (1:500), и мембрану инкубируют с первичным антителом при 4°C в течение ночи. На следующее утро, первичное антитело удаляют, и мембрану промывают 1X-TBST в течение 10 минут и повторяют еще три раза. После последней промывки,

добавляют вторичное антитело (Molecular Devices. Кат. № R8209 или R8208) в разведении 1:5000 и инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации со вторичным антителом, мембрану промывают 1X-TBST в течение 10 минут и повторяют еще три раза. После последней промывки, мембрану дважды промывают деионизированной водой и сушат по меньшей мере два часа. После полного высыхания мембраны, для наблюдения за полосами используют вестерн-систему Molecular Devices Spectra Max. Изображение вестерн сохраняют, и плотность полос измеряют с помощью программного обеспечения ImageJ.

Таблица 1. Степень разложения белка МусN различными соединениями

Таблица 1		
Степень разложения белка МусN/МусС		
№ соед.	% разложения МусN (SKNBE2), 6 ч, 2 мкМ	% разложения МусС (L-363), 6 ч, 2 мкМ
1	***	****
2	****	****
3	***	****
4	*	**
5		
6	***	****
7	*	**
8	***	****
9	****	****
10	***	****
11	***	
12	***	****
13	***	****
14	****	****
15 F1	*	*
15 F2	****	****
101	***	
102	****	
103	***	
104	**	
105	***	

106	**	
107	***	
108	***	****
110	*	**
109	*	***
111	**	*
112	***	****
113 F1	*	***
113 F2	***	***
114	***	
115	*	***
116	*	****
117	****	****
118	***	****
119	****	****
120	***	****
121	****	****
122	***	****
123	**	**
124	***	****
125	****	****
126	*	****
127	****	****
128	**	**
129	**	*
130	*	***
131	**	*
132	****	****
133	****	****
134	**	****
135	*	****
136	***	****

137	*	**
138	*	*
139	****	****
140	****	****
141	****	****
142	****	****
143	*	*
144	****	****
145	***	****
146		
147	*	**
148	*	**
149	****	****
150	****	****
151	****	****
152	****	****
153	****	****
154	***	****
155	****	****
156	***	****
157	***	****
158	***	****

Ключ: ****: разложение 80-100%

***: разложение 50-79%

** : разложение 20-49%

* : разложение <20%

Пример 161: Разложение белка МусN

[00355] Для клеток L363 (суспензия), клетки 1Е6 высевает в каждую лунку 6-луночного планшета. Для клеток SK-N-BE(2) (адгезивные), клетки 5Е5 высевает в каждую лунку 6-луночного планшета. Клетки культивируют в течение 24 часов, затем обрабатывают типовыми соединениями в конечных аналитических концентрациях 0,1, 0,5, 1,0, 3,0 и 6,0 мМ плюс контроль ДМСО. Все соединения разводят до 10 мМ в ДМСО. Клетки обрабатывают соединением в течение 24 часов, затем для обоих типов клеток среду, содержащую клетки, удаляют из лунок в 15 мл центрифужную пробирку, и оставшиеся адгезивные клетки SK-N-BE(2) также соскребают из лунок в

соответствующие пробирки. Пробирки центрифугируют, клетки промывают PBS, затем повторно центрифугируют до дебриса. Буферный коктейль RIPA добавляют к клеткам на льду в течение 5 минут. Клеточные лизаты очищают центрифугированием и хранят при температуре -80 градусов до востребования. Для каждого лизата проводят анализ ВСА для определения концентрации белка.

[00356] Для валидационных исследований антител, лизаты и антитела используют в различных концентрациях (лизаты: 2, 1, 0,2 мг/мл; антитела: разведение 1 к 50, 1 к 200). После определения подходящей концентрации лизата и концентрации антител, образцы подвергают скринингу по технологии JESS (Protein Simple, San Jose, CA - <https://www.proteinsimple.com/jess.html>).

[00357] Антитела к белку-мишени (n-мус и с-мус) обнаруживают в канале хемилюминесценции, и контроли нагрузки (тубулин и GAPDH) обнаруживают с использованием вторичного антитела, меченного в ближней инфракрасной области спектра (NIR).

[00358] Измерение пролиферации/жизнеспособности клеток

[00359] Для адгезивных клеток SK-N-EB2, клетки 5E5 в 1,9 мл среды высевают в 6-луночные чашки и инкубируют в течение 24 часов. Типовые соединения добавляют (100 мкл, разведение 1 к 20 в среде) в каждую лунку (конечная концентрация для анализа 6, 3, 1 и 0,5 мМ) вместе с контрольными лунками ДМСО и инкубируют в течение 24 часов. Клетки соскребают с планшета, центрифугируют, промывают PBS, центрифугируют, затем к клеткам добавляют буферный коктейль RIPA (100 мкл), центрифугируют и хранят при -80°C для последующего анализа. В случае суспензии клеток L363, клетки 1Е6 высевают в 24-луночные чашки (950 мкл среды) и инкубируют в течение 24 часов. Образцовые соединения добавляют (50 мкл, разведение 1 на 20 в среде) в каждую лунку (конечная концентрация для анализа 6, 3, 1 и 0,5 мМ) вместе с контрольными лунками ДМСО и инкубируют в течение 24 часов. Клетки отсасывают в пробирки, центрифугируют, промывают PBS, центрифугируют, затем к клеткам добавляют буферный коктейль RIPA (100 мкл), центрифугируют и хранят при -80°C для последующего анализа.

[00360] Для вестерн-блоттинга, анализ ВСА (общий белок) проводят для всех образцов, затем их проводят партиями из 5 соединений плюс контроль (ДМСО) в каждом вестерн-блоте - n-мус и с-мус проводят в отдельных экспериментах в канал хемилюминесценции. И тубулин, и GAPDH используют в качестве контроля загрузки на всех дорожках в канале в ближней инфракрасной области спектра.

[00361] Для цитотокса, обе клетки, SK-N-EB2 или L363, обрабатывают в 384-луночном формате. Для клеток SK-N-EB2, 5000 клеток на лунку (в 30 мкл среды) инкубируют в течение 24 часов до добавления соединений (10 мкл, разведение 1 в 4, максимальная конечная концентрация 10 мМ, разведение 1 в 2) в течение 24 часов. Для клеток L363, 2000 клеток на лунку (30 мкл среды) инкубируют в течение 24 часов перед добавлением соединений (10 мкл, 10 мМ разведения 1 в 2) в течение 24 часов. В обоих

случаях добавляют Promega Cell Titer GLO в соответствии с инструкциями производителя, и планшеты сразу считывают в люминометре.

Таблица 2. Степень разложения белка МусN различными соединениями

№ соед	% разложе ния МусN	% разложе ния МусС	% разложе ния МусN	% разложе ния МусС	% разложе ния МусN	% разлож ения МусС	% разложе ния МусN	% разло жения МусС
	(SKNBE 2)	(L-363)	(SKNBE 2)	(L-363)	(SKNBE 2)	(L-363)	(SKNBE 2)	(L- 363)
	24 ч, 6 мкМ	24 ч, 6 мкМ	24 ч, 3 мкМ	24 ч, 3 мкМ	24 ч, 1 мкМ	24 ч, 1 мкМ	24 ч, 0,5 мкМ	24 ч, 0,5 мкМ
7	****	****	**	***	*	**	*	*
28	**	****	НР	****	НР	НР	НР	НР
16	****	****	****	****	**	****	**	***
17	****	****	****	****	**	****	*	НР
26	**	****	НР	*	*	*	НР	НР
31	****	****	****	****	***	****	**	НР
38	****	****	****	****	***	****	**	***
40	****	****	****	****	**	****	*	*
39	****	****	****	****	НР	***	НР	НР
22	**	НР	**	НР	**	НР	*	НР
23	****	****	НР	****	НР	***	НР	*
34	****	****	****	*	*	НР	*	НР
27	*	****	НР	***	**	**	**	*
29	****	****	***	****	**	****	**	***
18	****	****	****	****	**	****	НР	НР
33	****	****	НР	****	НР	НР	НР	НР
32	****	****	****	****	НР	НР	НР	НР
35	****	****	***	****	**	***	*	**
36	*	НР	*	НР	*	НР	НР	НР
21	***	****	**	***	**	*	*	НР
20	***	****	**	НР	НР	НР	НР	НР

25	*	НР	*	НР	НР	**	НР	**
30	НР	*	НР	*	НР	**	НР	**
24	НР	****	НР	НР	НР	НР	НР	НР
19	НР	*	НР	*	НР	*	НР	*
37	***	****	**	*	*	НР	НР	НР

Ключ: ****: разложение 80-100%

***: разложение 50-79%

**: разложение 20-49%

*: разложение <20%

НР - Нет разложения

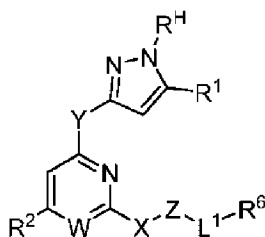
[00362] Следует иметь в виду, что соединения, о которых сообщается в виде соли (например, соли ТФК), могут иметь или не иметь стехиометрию 1:1, и/или, например, заявленные эффективные концентрации или результаты других анализов могут быть, например, немного выше или ниже.

[00363] В практике настоящего изобретения будут использоваться, если не указано иное, общепринятые способы органической химии, химии белков, биохимии, методики рекомбинантной ДНК и фармакологии, известные специалистам в данной области техники. Хотя описание было конкретно показано и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, не отступая от сущности и объема настоящего описания.

[00364] Все ссылки, выданные патенты и заявки на патенты, цитируемые в тексте настоящего описания, настоящим включены посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



(Формула I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^{A} , O, S, $\text{NR}^{\text{A}}\text{CH}_2$, $\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N-CH₃, O, S, CH₂, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ и C(CH₂CH₂);

R^H выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃алкила, -C(O)-C₁₋₃алкила и C(O)-O-C₁₋₃алкила;

L¹ выбран из группы, состоящей из -NR^A-C(O)-, -CHR^L-NR^A-C(O)-, -NR^A-C(O)-CHR^L-, -C(O)-NR^A-, -CHR^L-C(O)-NR^A-, -C(O)-NR^A-CH₂-, -S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-, -CHR^L-NR^A-S(O)_w-, -NR^A-S(O)_w-CHR^L-, -S(O)_w-NR^A-, -CH₂-S(O)_w-NR^A-, -S(O)_w-NR^A-CHR^L-, -CHR^L-C(O)-, -C(O)- и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z представляет собой 4-10-членный гетероцикл, имеющий по меньшей мере один азот, где азот связан с L1, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), -C(O)OH, -C(O)-O-C₁₋₄алкил и оксо;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, спиро C₅-C₁₀ бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C₁-C₄алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R² выбран из группы, состоящей из H, F, -C(O)-O-метила, -C(O)OH, -O-метила, метила, C₃-C₇ циклоалкила и гетероциклила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C₁₋₃алкилен-фенила, C₁₋₃алкилен-гетероарила, -C(O)-гетероарила, фенокси и H; где R⁶ может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, -C(O)-C₁₋₄ алкила, S(O)_w-C₁₋₄алкила, (где w равен 0, 1 или 2), C₃-циклоалкила и гетероциклила; где C₁-C₄ алкил и C₃-6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C₁₋₄ алкокси, -S(O)_w-метила, -S(O)_w-этила (где w

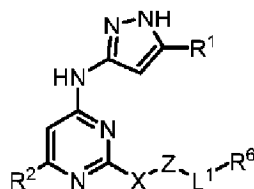
равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галоген, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R'$, $-C(O)-NR'R'$, $-S(O)_w-NR'R'$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R'$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилем, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R'$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилем.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что w равен N и имеющее формулу Ia:



(Формула Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из: 2-тетрагидрофуранила, 3-тетрагидрофуранила, 2-оксетанила, циклогексила, циклопропила, циклобутила и цикlopентила.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил.

6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой цикlopентил.

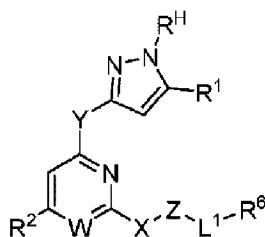
7. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из метила и этила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что X представляет собой NR^A .

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что Z выбран из группы,

состоящей из 4-6-членного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного спирогетероцикла, 6-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 6-10-членного мостикового циклогетероалкила.

10. А соединение Формулы Iaa:



(Формула Iaa)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CF_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_2$, NR^ACH_2 , $\text{NR}^A\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N- CH_3 , O, S, CH_2 , CF_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$;

R^H выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ алкила и $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{NR}^A-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CHR}^L-\text{NR}^A-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^A-\text{C}(\text{O})-\text{CHR}^L-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^A-$, $-\text{CHR}^L-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^A-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^A-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_w-$, $-\text{NR}^A-\text{S}(\text{O})_w-$, $-\text{CHR}^L-\text{NR}^A-\text{S}(\text{O})_w-$, $-\text{NR}^A-\text{S}(\text{O})_w-\text{CHR}^L-$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^A-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^A-$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^A-\text{CHR}^L-$, $-\text{CHR}^L-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$ и связи, где w равен 0, 1 или 2;

Z выбран из 6-10-членного спирогетероцикла, 6-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 6-10-членного мостикового циклогетероалкила, каждый из которых имеет по меньшей мере один азот, где азот связан с L^1 , где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C_1-C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и оксо;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, спиро C_5-C_{10} бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена, гетероарила и H; где C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C_1-C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^2 выбран из группы, состоящей из H, F, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -метила, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{O}$ -метила, метила, C_3-C_7 циклоалкила и гетероциклила;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 -алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, гетероциклила, бензо-конденсированного гетероциклила, фенила, бензила, гетероарила, C_{1-3} алкилен-фенила, C_{1-3} алкилен-гетероарила, $-\text{C}(\text{O})$ -гетероарила, фенокси и H; где R^6 может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P ;

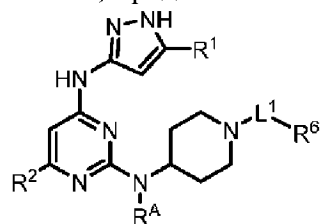
R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $S(O)_w-C_{1-4}$ алкила, (где w равен 0, 1 или 2), C_{3-6} циклоалкила и гетероциклила; где C_1 - C_4 алкил и C_{3-6} циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^L независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из связи, H и метила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R''$, $-C(O)-NR'R''$, $-S(O)_w-NR'R''$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R''$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R''$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

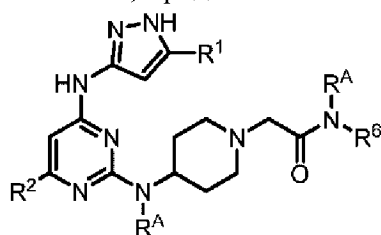
11. Соединение по любому из пп. 1-9, представленное Формулой II:



(Формула II)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

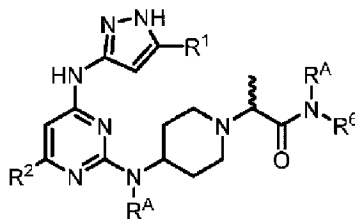
12. Соединение по любому из пп. 1-9, представленное Формулой III:



(Формула III)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

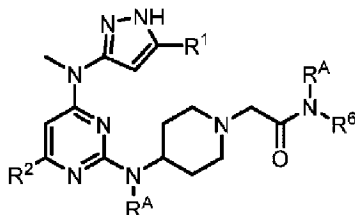
13. Соединение по любому из пп. 1-9, представленное Формулой IIb:



(Формула IIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

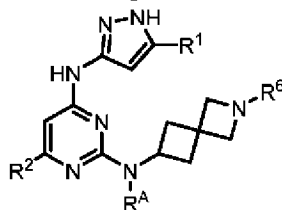
14. Соединение по любому из пп. 1 и 3-9, представленное Формулой IIc:



(Формула IIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

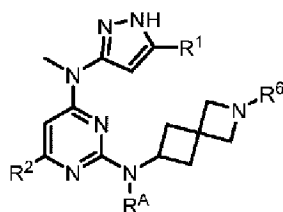
15. Соединение по любому из пп. 1-10, представленное Формулой IIд:



(Формула IIд)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

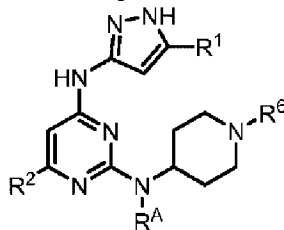
16. Соединение по любому из пп. 1 и 3-10, представленное Формулой IIе:



(Формула IIе)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

17. Соединение по любому из пп. 1-9, представленное Формулой IIф:



(Формула IIф)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^A выбран из H и метила.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из 8-10-членного бициклического циклоалкила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, где R^6 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, $-C(=N)-NR'R'$, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C_{1-4} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2-CH_3$, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

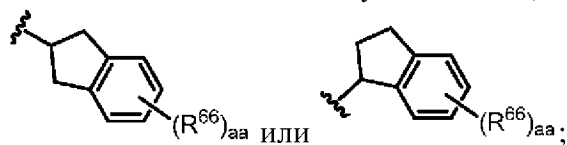
20. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из моноциклического или мостикового C_{3-6} циклоалкила, моноциклического или мостикового гетероциклила, бициклического или конденсированного гетероциклила и гетероарила, где R^6 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, $-C(=N)-NR'R'$, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C_{1-4} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2-CH_3$, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

21. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из: инданила, циклогексила, циклобутила и циклопентила, где R^6 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, фенила, $-C(=N)-NR'R'$, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного метокси или одним, двумя или тремя атомами фтора или гетероциклилом), C_{1-4} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2-CH_3$, -O-гетероциклила, гетероциклила и гетероарила.

22. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из гетероциклила, фенила и гетероарила.

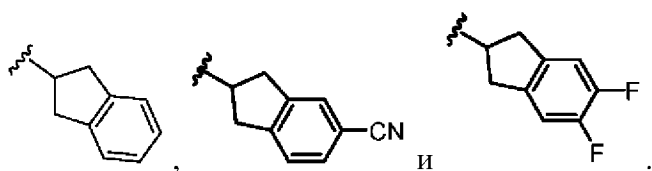
23. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что R^6 представляет собой инданил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что R^6 представлен:

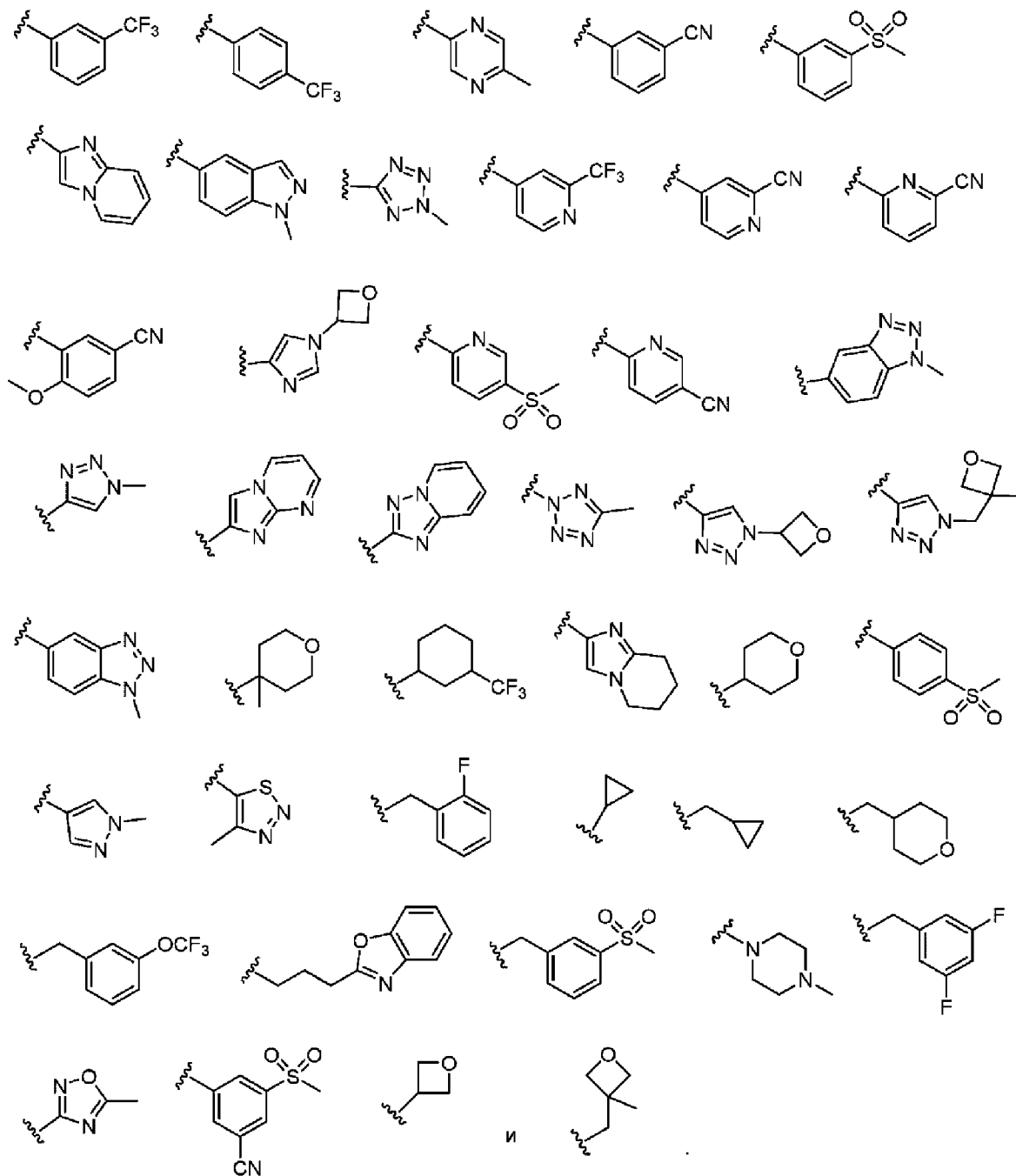


где R^{66} выбран из группы, состоящей из H, галогена и циано; и aa равен 0, 1, или 2.

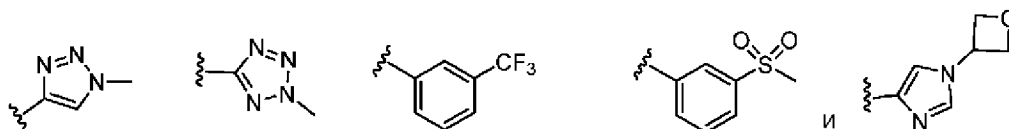
25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из:



26. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из:



27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из:

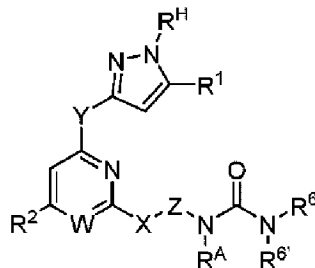


28. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 представляет собой метил.

29. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R^6 представляет собой метил.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H.

31. Соединение Формулы III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, и/или N-оксид, где:

W выбран из группы, состоящей из N, C-H и C-F;

X выбран из группы, состоящей из NR^A , O, S, CH_2 , $C(CH_3)_2$, CF_2 , $C(CH_2)_2$, NR^ACH_2 , $NR^AC(O)$ и $C(O)$;

Y выбран из группы, состоящей из NH, N- CH_3 , O, S, CH_2 , CF_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$ и $C(CH_2CH_2)$;

R^H выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, $-C(O)-C_{1-3}$ алкила и $C(O)-O-C_{1-3}$ алкила;

Z выбран из группы, состоящей из конденсированного бициклоалкила, C_3-C_7 моноциклического циклоалкила, C_5-C_9 мостикового циклоалкила и спиро C_5-C_{10} бициклоалкила, где Z необязательно может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C_1-C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами), $-C(O)OH$, $-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила и оксо;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, спиро C_5-C_{10} бициклоалкила, гетероциклила, циано, галогена и гетероарила; где C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, гетероциклил, или гетероарил могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и C_1-C_4 алкила (необязательно замещенного одним, двумя или тремя галогенами);

R^2 выбран из группы, состоящей из H, F, $-C(O)-O$ -метила, $-C(O)OH$, $-O$ -метила, метила, C_3-C_7 циклоалкила и гетероциклила;

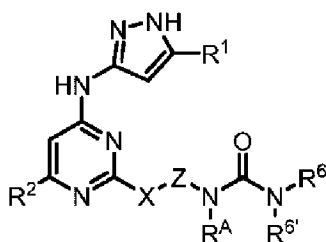
R^6 и $R^{6'}$, вместе с азотом, присоединенным к R^6 и $R^{6'}$, образуют 4-8-членный моноциклический гетероциклил или 8-10-членный бициклический гетероциклил; где моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^P ;

R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила, $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), C_{3-6} циклоалкила и гетероциклила; где C_1 - C_4 алкил и C_{3-6} циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_w$ -метила, $-S(O)_w$ -этила (где w равен 0, 1 или 2) и гетероциклила; и где гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых выбран из метила, этила и галогена;

R^P выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси (необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила и C_{1-3} алкокси), $-C(O)-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{1-4}$ алкила, $C(O)-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(=N)-NR'R'$, $-C(O)-NR'R'$, $-S(O)_w-NR'R'$, $-S(O)_w-C_{1-4}$ алкила (где w равен 0, 1 или 2), $-NR'R'$, оксо, фенила, фенокси, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклила, $-O$ -гетероциклила и гетероарила; где гетероциклил, гетероарил или фенил могут быть необязательно замещены гидроксилом, C_{1-6} алкилом или галогеном; и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-6} циклоалкил каждый может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано, гидроксила, гетероарила, гетероциклила и $NR'R'$; и

R' в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, гетероциклила (необязательно замещенного C_{1-3} алкилом или галогеном), фенила и C_{3-6} циклоалкила, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил который необязательно может быть замещен метилом, галогеном, циано, оксо или гидроксилом.

32. Соединение по п. 31, отличающееся тем, что w равен N и имеющее формулу Ша:



(Формула Ша)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

33. Соединение по п. 31 или 32, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 5-6-членный гетероциклил или C_{3-6} циклоалкил.

34. Соединение по любому из пп. 31-33, отличающееся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из: 2-тетрагидрофуранила, 3-тетрагидрофуранила, 2-оксетанила, циклогексила, циклопропила, циклобутила и циклопентила.

35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил.

36. Соединение по п. 31 или 32, отличающееся тем, что R^1 выбран из группы,

состоящей из метила и этила.

37. Соединение по любому из пп. 31-36, отличающееся тем, что X представляет собой NR^A .

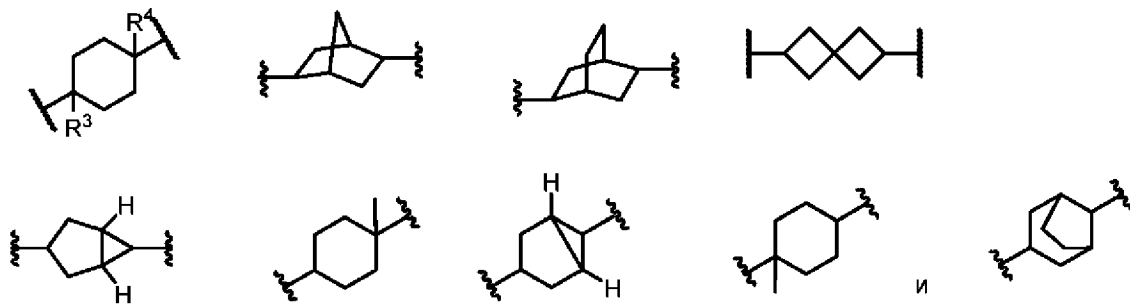
38. Соединение по любому из пп. 31-37, отличающееся тем, что Z выбран из группы, состоящей из циклогексила, циклопентила и циклобутила.

39. Соединение по любому из пп. 31-37, отличающееся тем, что Z представляет собой C_5-C_9 мостиковый циклоалкил.

40. Соединение по любому из пп. 31-37, отличающееся тем, что Z представляет собой спиро C_5-C_{10} бициклоалкил.

41. Соединение по любому из пп. 31-37, отличающееся тем, что Z представляет собой конденсированный бициклоалкил.

42. Соединение по любому из пп. 31-37, отличающееся тем, что Z выбран из группы, состоящей из:



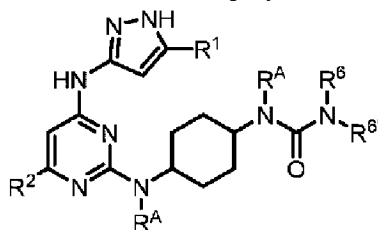
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_4 -алкила, CO_2H и $-C(O)-O-C_{1-4}$ алкила;

R^4 представляет собой H или C_1-C_4 -алкил; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

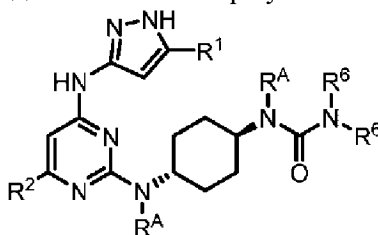
43. Соединение по п. 42, представленное Формулой IV:



(Формула IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

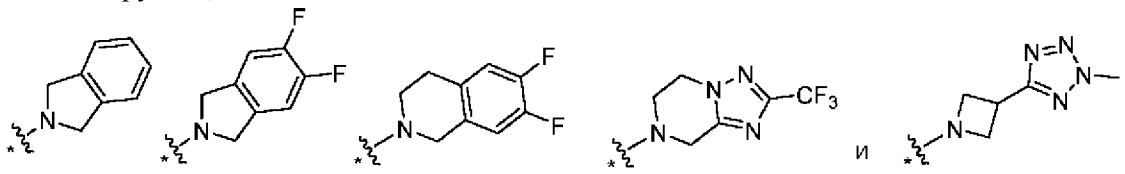
44. Соединение по п. 42, представленное Формулой IVa:



(Формула IVa)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

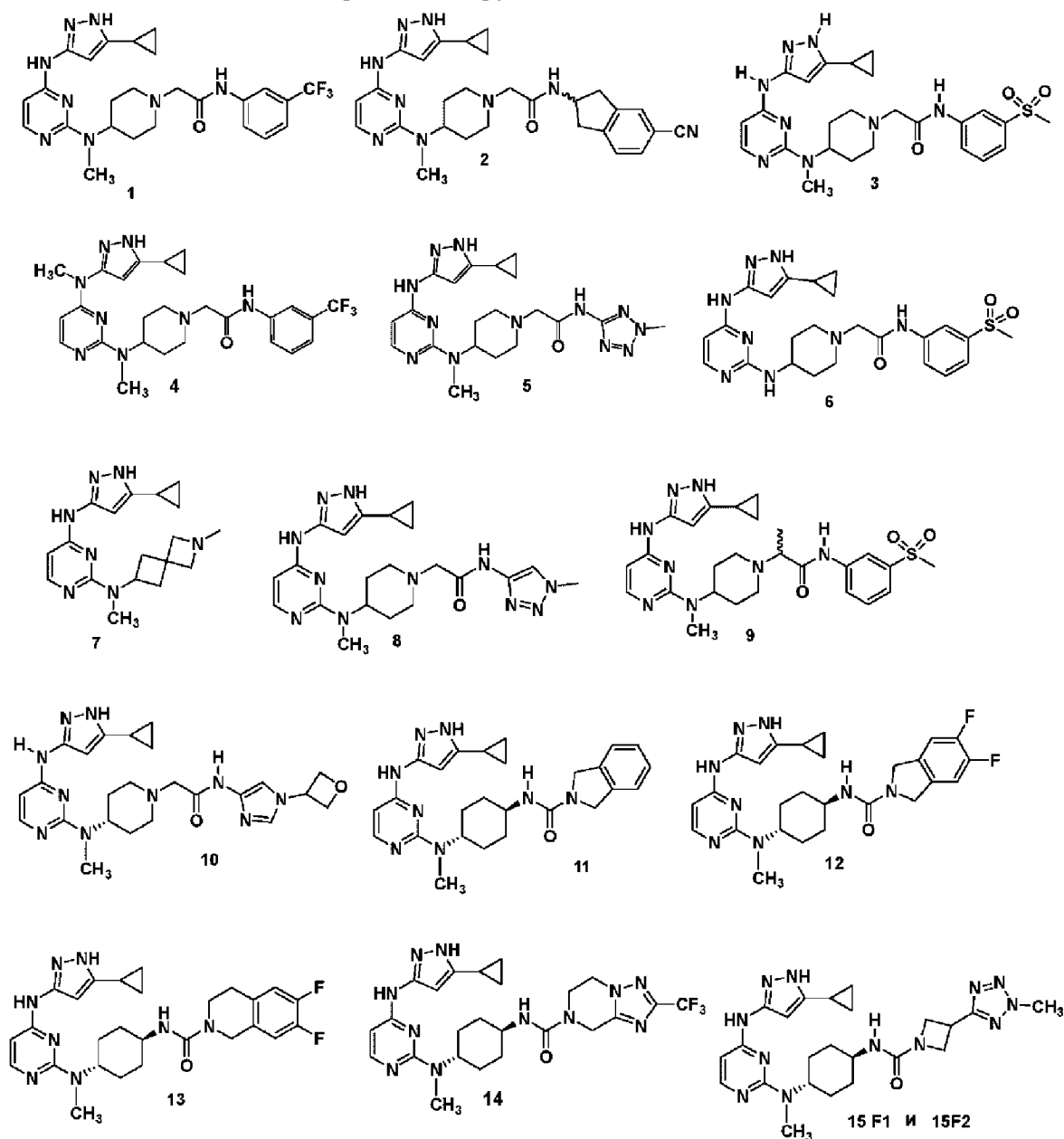
45. Соединение по любому из пп. 31-44, отличающееся тем, что R^6 и $R^{6'}$, вместе с азотом, присоединенным к R^6 и $R^{6'}$, образуют необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:

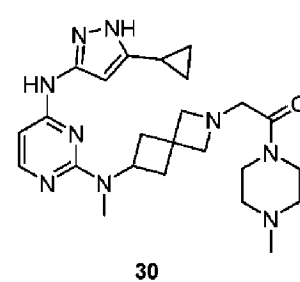
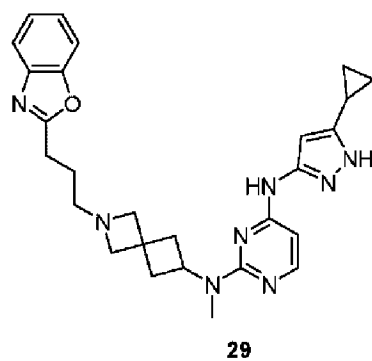
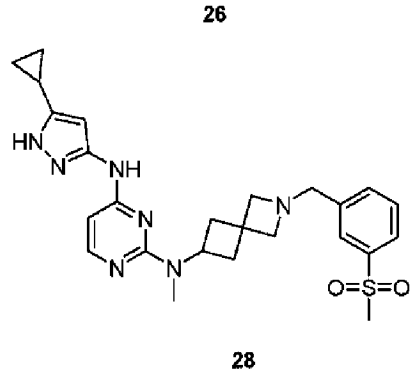
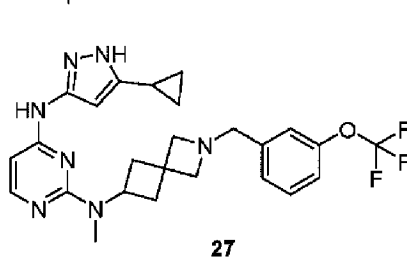
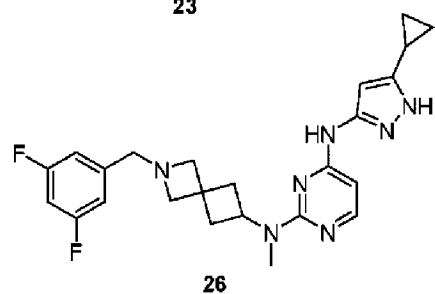
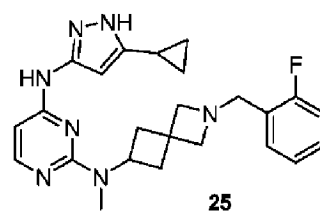
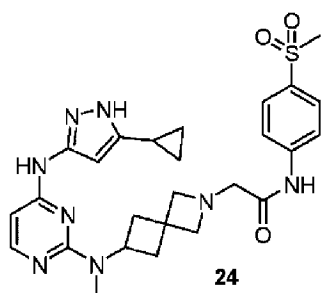
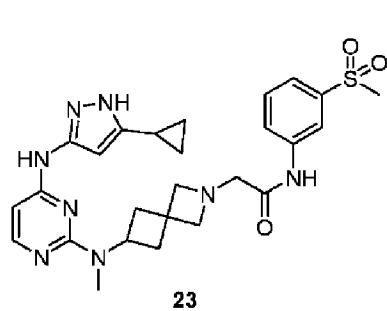
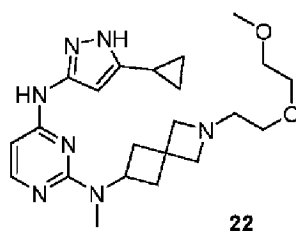
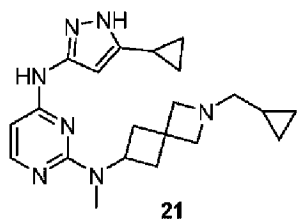
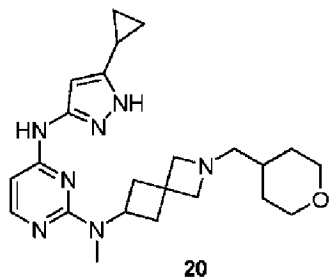
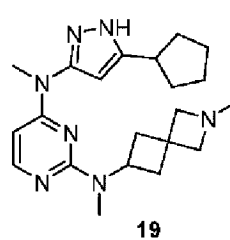
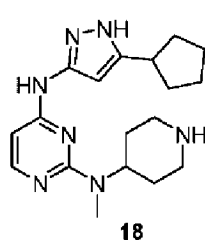
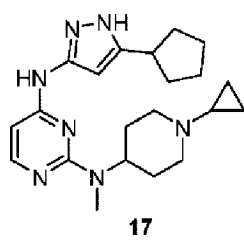
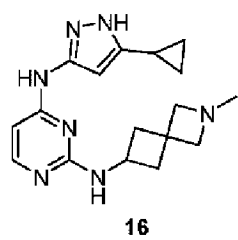


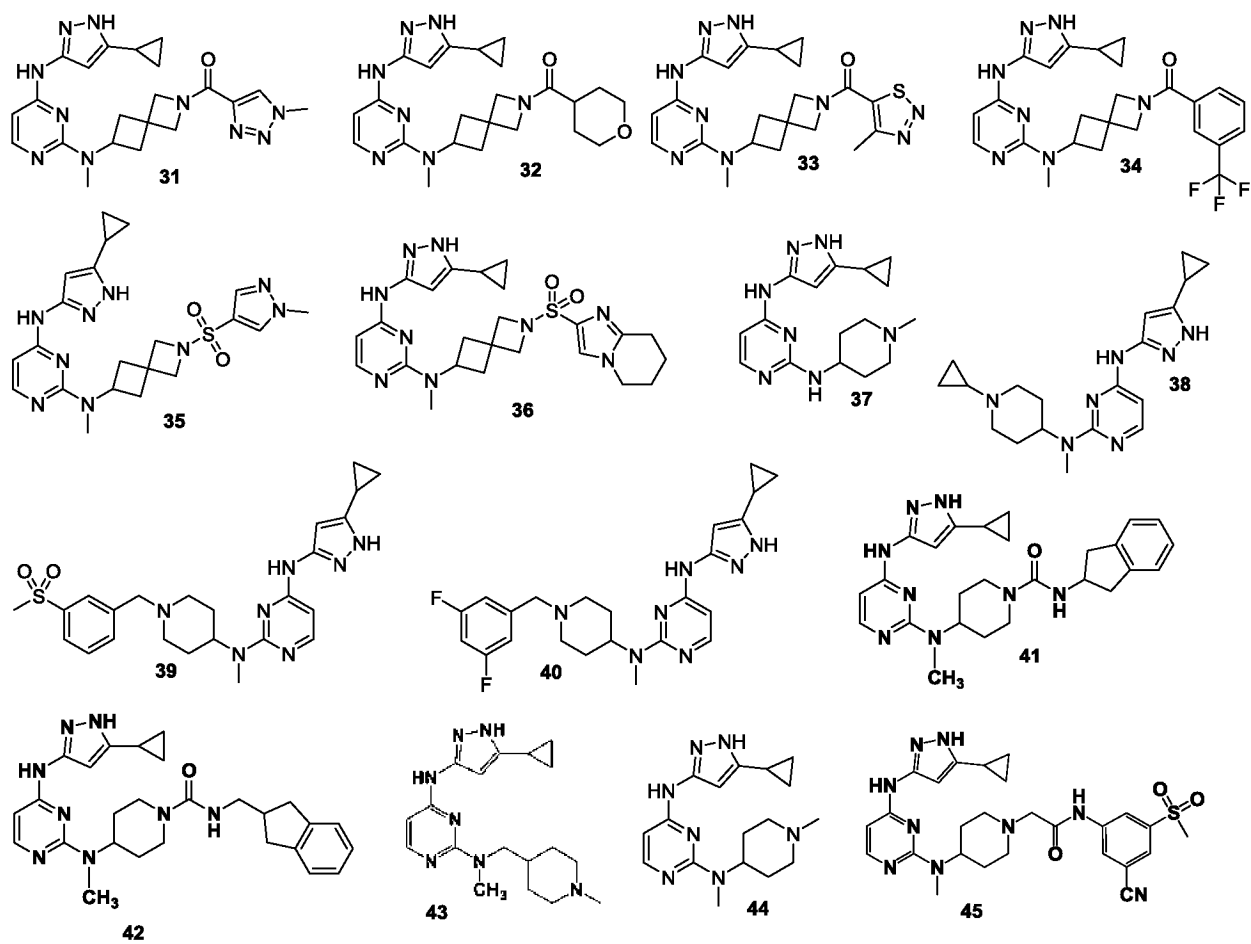
где * означает связывание с $-C(O)-$.

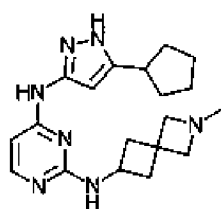
46. Соединение по любому из пп. 31-45, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H.

47. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

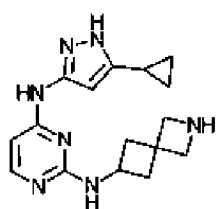




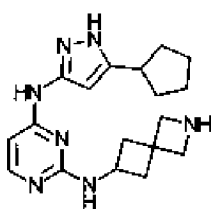




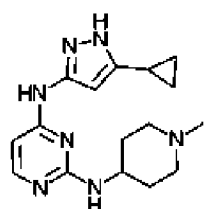
46



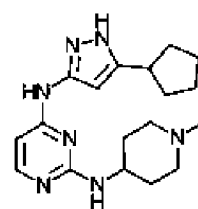
47



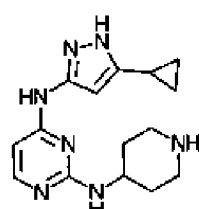
48



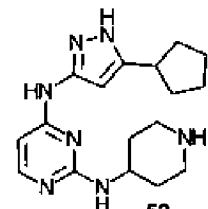
49



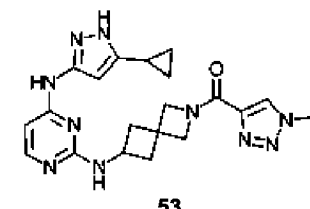
50



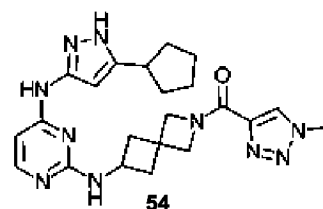
51



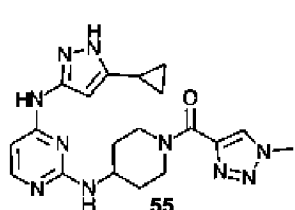
52



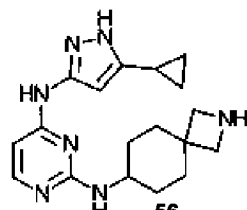
53



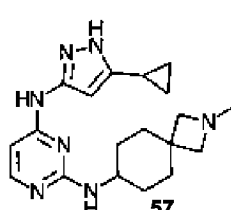
54



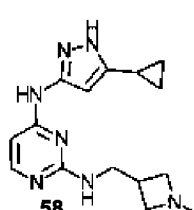
55



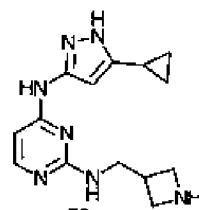
56



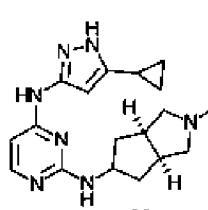
57



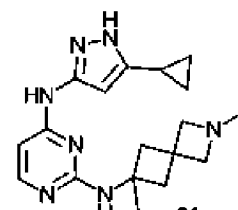
58



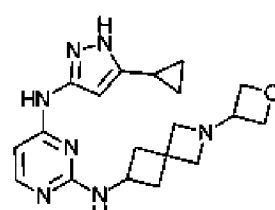
59



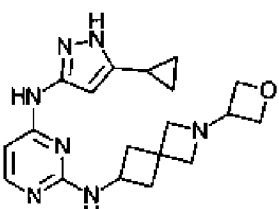
60



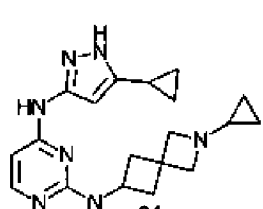
61



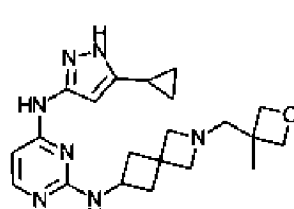
62



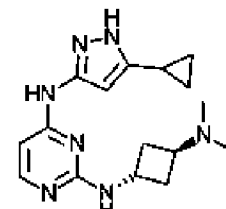
63



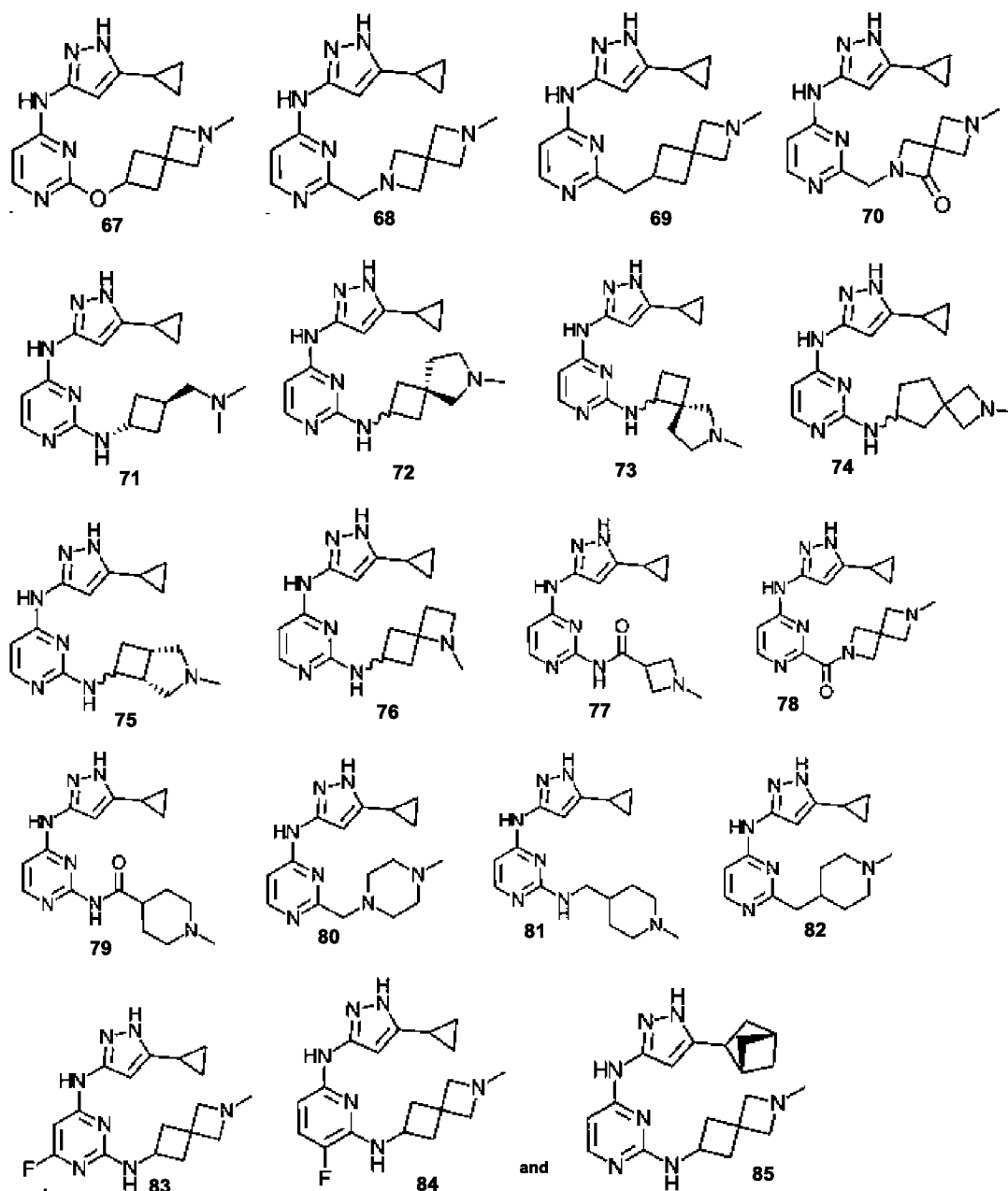
64



65



66



и его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или N-оксид.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-47 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или N-оксид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

49. Фармацевтическая композиция по п.48, отличающаяся тем, что композиция составлена для парентерального введения.

50. Фармацевтическая композиция по п.48, отличающаяся тем, что композиция составлена для внутривенного введения.

51. Фармацевтическая композиция по п.48, отличающаяся тем, что композиция составлена для подкожного введения.

52. Способ лечения пролиферативного заболевания, включающий:

введение субъекту с пролиферативным заболеванием терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически

приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 48-51.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что пролиферативным заболеванием является рак.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака нервной системы, рака мозга, нейробластомы, рака легкого/средостения, рака молочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака печени, рака желчевыводящих путей, рака поджелудочной железы, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, колоректального рака, гинекологического рака, рака мочеполовой системы, рака яичников, рака щитовидной железы, рака надпочечников, рака кожи, меланомы, саркомы кости, саркомы мягких тканей, детской злокачественной опухоли, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, миеломы, лейкоза и метастазов из неизвестной первичной локализации.

55. Способ модулирования МусN в клетках нуждающегося в этом субъекта, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, количества соединения по любому из пп. 1-47, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или N-оксида, или фармацевтической композиции по любому из пп. 48-51, которое эффективно вызывает модулирование МусN в клетках субъекта.

56. Способ по любому из пп. 52-55, дополнительно включающий введение субъекту второй терапии.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что вторая терапия представляет собой противоопухолевую терапию.

58. Способ по п.57, отличающийся тем, что противоопухолевая терапия представляет собой введение одного или нескольких агентов, выбранных из ингибитора ДНК топоизомеразы I или II, агента, повреждающего ДНК, иммунотерапевтического агента, антимаболита или ингибитора тимидилатсинтазы (TS), агента, нацеленного на микротрубочки, ионизирующего излучения, ингибитора регулятора митоза или регулятора митотической контрольной точки, ингибитора трансдуктора сигнала повреждения ДНК и ингибитора фермента репарации повреждения ДНК.

59. Способ по п.57, отличающийся тем, что противоопухолевая терапия выбрана из группы, состоящей из иммунотерапии, лучевой терапии, фотодинамической терапии, ген-направленной терапии пролекарствами ферментов (GDEPT), антитело-направленной терапии пролекарствами ферментов (ADEPT), генной терапии и контролируемых диет.

По доверенности