

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047254

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.25

(21) Номер заявки
202290362

(22) Дата подачи заявки
2020.07.22

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННОГО 2-МОРФОЛИНОПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ АТР-КИНАЗЫ

(31) 62/877,177; PCT/CA2019/051539

(32) 2019.07.22; 2019.10.30

(33) US; CA

(43) 2022.04.15

(86) PCT/CA2020/051014

(87) WO 2021/012049 2021.01.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИПЭА ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (СА)

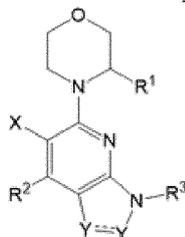
(72) Изобретатель:
Крейн Шелдон Н., Труонг Воуй Линх,
Абдоли Аббас, Трушон Жан-Франсуа,

Блэк Кэмерон, Дорич Стефан, Фэйдер
Ли, Лануа Стефани, Джоунз Пол, Ст-
Ондж Мигель, Пикар Одри, Лакбэй
Сайрус М. (СА)

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

(56) WO-A1-2020087170
WO-A1-2013095761
WO-A1-2013039988
WO-A1-2012005805
WO-A2-2012118812

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где ---Y--- представляет собой одинарную связь, а каждый Y представляет собой N или CR⁴; или ---Y--- отсутствует, а каждый Y представляет собой NR^Y, карбонил или C(R^Y)₂; при этом каждый R¹ представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₆алкил; R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил или H; R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₆алкил; каждый R⁴ представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкинил или необязательно замещенный C₂₋₆алкинил; X представляет собой водород или галоген; а R² соответствует определению, представленному в п.1. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) и способы их приготовления. Соединения формулы (I) могут быть ингибиторами атаксии-телеангиэктазии и протеинкиназы, родственной RAD-3 (ATR), и применяться для лечения заболеваний и состояний, таких как рак.



(I)

B1

047254

047254

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и фармацевтическим композициям, их приготовлению и их применению для лечения заболевания или патологического состояния, например рака, и, в частности, тех заболеваний или патологических состояний (например, раковых заболеваний), которые зависят от активности протеинкиназы, связанной с атаксией-телеангиэктазией и RAD-3 (ATR).

Уровень техники

Повреждение ДНК постоянно происходит в клетках в результате воздействия окружающей среды, включая ультрафиолетовое излучение, рентгеновские лучи и эндогенные стрессовые факторы, такие как реактивный кислород и гидролиз оснований. Раковые клетки подвержены более высокому уровню повреждения ДНК, изначально вызванному более высокими скоростями репликации ДНК в этих клетках. Несколько путей ответа на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR) эволюционировали с высокой степенью координации, чтобы способствовать репарации поврежденной ДНК и действовать как клеточный контрольный пункт для остановки репликации клеток с поврежденной ДНК, позволяя функциям репарации осуществляться до того, как поврежденная ДНК будет передана дальше дочерним клеткам. Каждый из идентифицированных путей репарации ДНК распознает и восстанавливает различные, но перекрывающиеся типы повреждений ДНК.

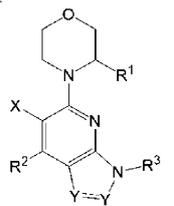
Одним из основных белков DDR, который действует в качестве ключевой контрольной точки клеточного цикла, является киназа, мутированная при атаксии-телеангиэктазии и связанная с rad3 (ATR), относящаяся к семейству протеинкиназ, связанных с фосфоинозитид-3-киназой (PI3K). ATR активируется повреждениями одноцепочечной (ss) ДНК, вызванными остановкой репликационных вилок или во время эксцизионной репарации нуклеотидов, но также активируется двухцепочечными разрывами после резекции конца ДНК во время гомологичной рекомбинации. ATR рекрутируется на участки повреждения ДНК путем связывания с белком RPA, который покрывает ss-ДНК вместе с дополнительным фактором, называемым ATR-взаимодействующим белком (ATRIP). Комплекс ATR/ATRIP затем активируется путем рекрутинга дополнительных факторов в комплекс 9-1-1 (RAD 9, RAD1 и HUS1), который впоследствии рекрутирует белок TOPBP1 и представляет собой критически важные этапы для активации нижестоящего каскада фосфорилирования, что приводит к остановке клеточного цикла. Первичной мишенью для киназы ATR является CHK1, который при фосфорилировании нацелен как на белки cdc25, так и на Wee1, что приводит к ингибированию активности циклинзависимой киназы и остановке клеточного цикла в S-фазе или в G2/M.

ATR был идентифицирован как важная мишень для рака, поскольку этот белок необходим для деления клеток. Мыши с дефицитом ATR являются эмбрионально летальными, однако взрослые мыши с условным нокаутом ATR жизнеспособны, с эффектами на быстро пролиферирующие ткани и популяции стволовых клеток. Эмбриональные стволовые клетки мыши, лишённые ATR, будут делиться только на 1-2 удвоения, а затем погибать, из чего можно сделать вывод, что ATR требуется для поддержания делящихся клеток. Представляет интерес тот факт, что мыши, несущие гипоморфные мутации ATR, которые снижают экспрессию ATR до 10% от нормального уровня, продемонстрировали снижение H-rasG12D-индуцированного роста опухоли с минимальным влиянием на пролиферирующие нормальные клетки, например, клетки костного мозга или эпителиальные клетки кишечника. Раковые клетки с высоким уровнем репликационного стресса из-за онкогенных мутаций, дисфункционального контроля контрольных точек G1/S (например, потеря функции p53), дефектов в других путях репарации ДНК (например, ATM), или которые подвергаются воздействию ДНК-повреждающих агентов, например, лучевой терапии или химиотерапевтических агентов, таким образом в большей степени зависят от ATR в контексте репарации ДНК и выживания. В совокупности эти результаты подчеркивают обоснование избирательной чувствительности пролиферирующих опухолевых клеток к ингибированию ATR и потенциал терапевтического окна над здоровыми пролиферирующими клетками.

Существует потребность в новых противораковых терапевтических средствах и, в частности, в противораковых терапевтических средствах на основе ингибиторов ATR.

Краткое описание сущности изобретения

В одном аспекте данного изобретения предполагается соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\text{---}\text{---}$ представляет собой двойную связь и каждый Y независимо представляет собой N или CR⁴; или

$\text{---}\text{---}$ представляет собой одинарную связь, и каждый Y независимо представляет собой NR^Y, кар-

бонил, или $C(R^Y)_2$;

где каждый R^Y независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

R^1 необязательно представляет собой замещенный C_{1-6} алкил или H;

R^2 необязательно представляет собой замещенный C_{2-9} гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил C_{1-6} алкил, галоген, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$ или $-Q-R^{5B}$;

R^3 необязательно представляет собой замещенный C_{1-9} гетероарил или необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил C_{1-6} алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил или необязательно замещенный C_{2-6} алкинил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил или $-SO_2R^{5A}$; или оба R^5 , вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединены с образованием необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил или необязательно замещенный C_{6-10} арил;

R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил, $-N(R^5)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$ или необязательно замещен алкокси;

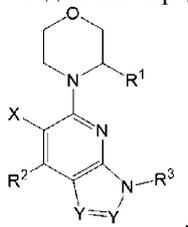
каждый R^6 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкоксиалкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил или необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла;

Q необязательно представляет собой замещенный C_{2-9} гетероциклен, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкилен, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарилен или необязательно замещенный C_{6-10} арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

В некоторых вариантах осуществления ----- представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления ----- представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый Y независимо представляет собой N или CR^4 ; а остальные переменные являются такими же, как описано для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (II)

каждый Y независимо представляет собой N или CR^4 ;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

R^2 необязательно представляет собой замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил C_{1-6} алкил, $-N(R^5)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$ или $-SO_2R^{5A}$;

R^3 необязательно представляет собой замещенный C_{1-9} гетероарил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

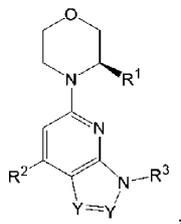
каждый R^5 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил или $-SO_2R^{5A}$; или оба R^5 , вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединены с образованием необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил и

каждый R^6 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необяза-

тельно замещенный C_{6-10} арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла.

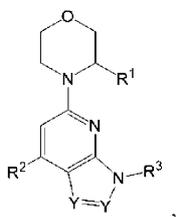
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (I-a)



(I-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

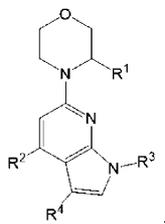
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-b)



(I-b)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

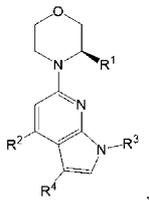
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (IA)



(IA)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (IA-a):

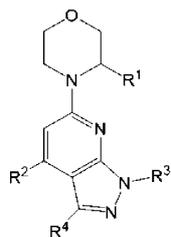


(IA-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (IB)

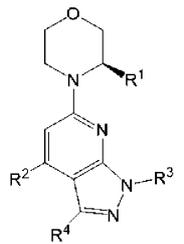
047254



(IB)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

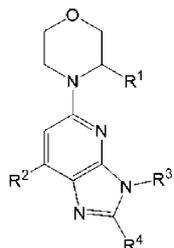
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (IB-a)



(IB-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

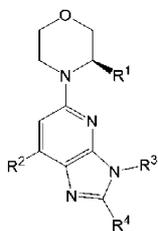
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (IC)



(IC)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

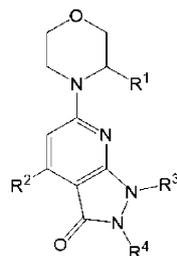
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (IC-a):



(IC-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

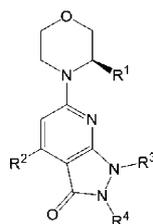
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (ID)



(ID)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой соединение формулы (ID-a)



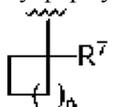
(ID-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где все переменные такие, как описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R¹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a) R² необязательно представляет собой замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉гетероцикл, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарилC₁₋₆алкил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂ или -SO₂R^{5A};

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R² представляет собой необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой группу формулы (A)



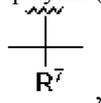
(A)

где

n равен 0, 1, 2 или 3 и

R⁷ представляет собой водород, алкилсульфонил, циано, -CON(R^A)₂, -SON(R^A)₂, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, гидрокси или алкокси, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C₂₋₉гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R² представляет собой группу формулы (B)



(B)

где R⁷ представляет собой водород, алкилсульфонил, циано, -CON(R^A)₂, -SON(R^A)₂, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, гидрокси или алкокси, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C₂₋₉гетероцикла.

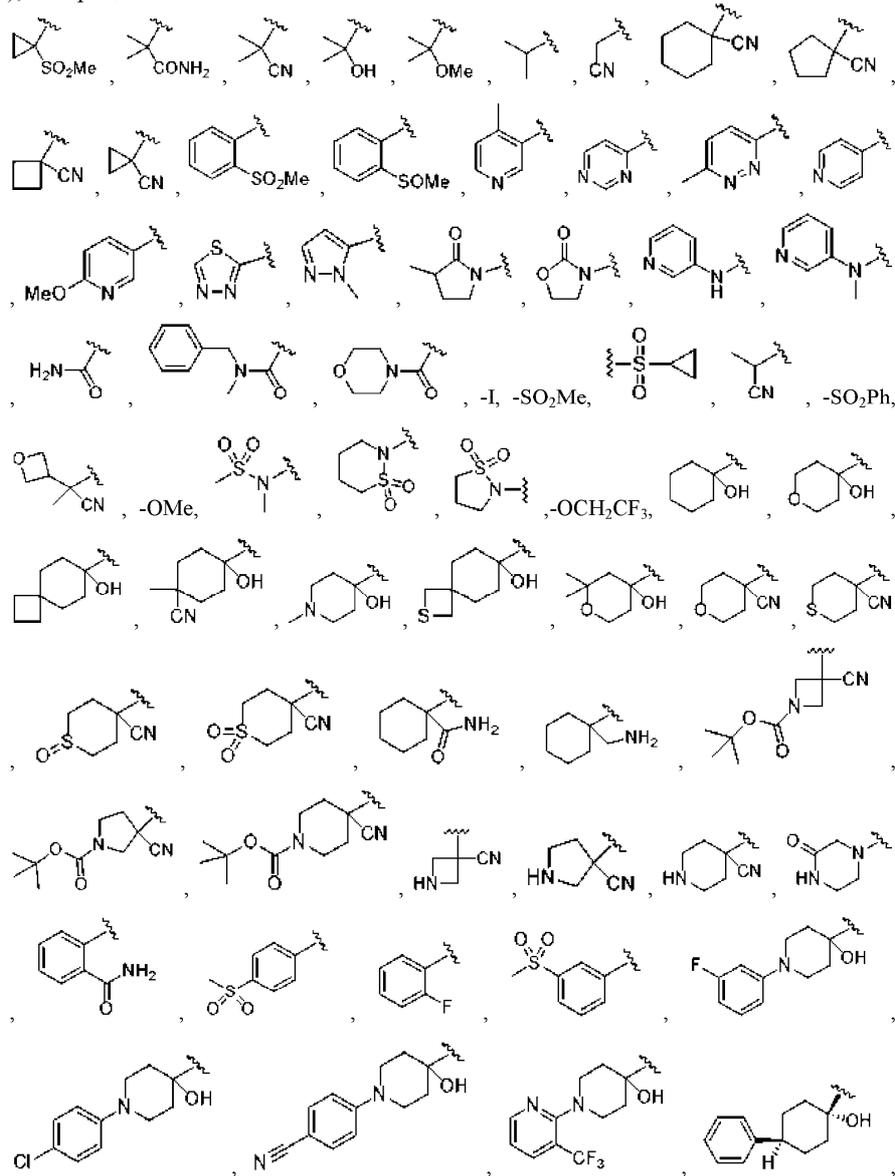
В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R² представляет собой необязательно замещенный неароматический C₂₋₉гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и

(ID-a), R^2 представляет собой необязательно замещенный, неароматический, соединенный мостиковой связью $C_{2,9}$ гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R^2 представляет собой необязательно замещенный неароматический спиро $C_{2,9}$ гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R^2 представляет собой $-Q-R^{5B}$. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} гетероциклилен. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a),

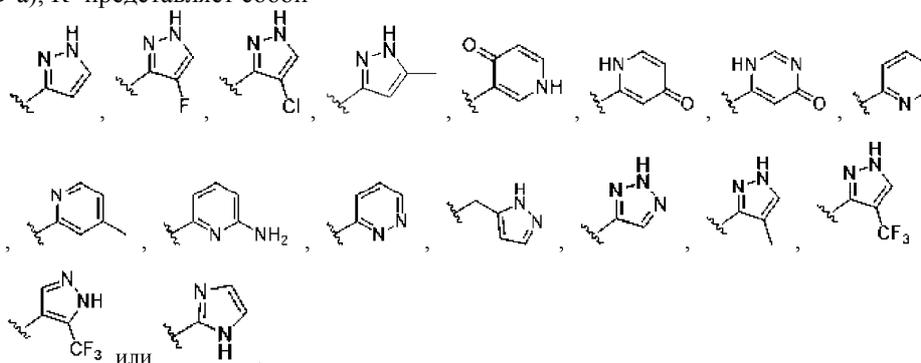
R^{5B} представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R^2 представляет собой

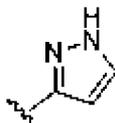


В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), А представляет собой необязательно замещенное моноциклическое C1-9 гетероарильное кольцо, включающее два атома азота.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R³ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R³ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), R⁴ представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (II), (IA), (IA-a), (IB), (IB-a), (IC), (IC-a), (ID) и (ID-a), X представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединения выбирают из группы, состоящей из соединений 1-152 (например, соединений 1-140) и их фармацевтически приемлемых солей (например, соединения выбирают из группы, состоящей из: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 43, 45, 47, 48, 49, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 73, 74, 77, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151 и их фармацевтически приемлемых солей).

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению изотопно обогащено дейтерием.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предлагается способ ингибирования киназы ATR в клетке, экспрессирующей киназу ATR, путем приведения в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой клетку *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка находится в организме субъекта.

В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нуждающегося в этом субъекта, включая введение указанному субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от и нуждается в лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося симптомом гиперпролиферации клеток (например, заболевание или патологическое состояние представляет собой рак, предзлокачественное или предраковое состояние). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, аденокарциному, лейкоз или меланому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой карциному, выбранную из группы, состоящей из медуллярной карциномы щитовидной железы, наследственной медуллярной карциномы щитовидной железы, ацинарной карциномы, ацинозной карциномы, аденоцистной карциномы, аденоидно-кистозной карциномы, аденоматозной карциномы, карциномы коры надпочечников, альвеолярной карциномы, альвеолярно-клеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, базоцеллюлярной карциномы, базалоидной карциномы, базально-плоскоклеточной карциномы, бронхоальвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхогенной карциномы, церебриформной карциномы, холангиоцеллюлярной карциномы, хорионической карциномы, коллоидной карциномы, комедонной карциномы, карциномы тела, криброзной карциномы, карциномы *en cuirasse*, карциномы кожи, цилиндрической карциномы, карциномы цилиндрических клеток, протоковой карциномы, твердой карциномы, эмбриональ-

ной карциномы, энцефалоидной карциномы, эпидермоидной карциномы, эпителиальной аденоидной карциномы, экзофитной карциномы, карциномы *ex ulcere*, фиброзной карциномы, желатиноподобной карциномы, желатинозной карциномы, гигантоклеточной карциномы, карциномы из гигантских клеток, железистой карциномы, гранулезно-клеточной карциномы, карциномы матрикса волос, гематоидной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы клеток Гуртла, гиалиновой карциномы, гипернефроидной эмбриональной карциномы, ранней эмбриональной карциномы, карциномы *in situ*, внутриэпидермальной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, карциномы Кромпечера, карциномы из клеток Кульчицкого, крупноклеточной карциномы, лентикулярной карциномы, карциномы из чечевицеобразных клеток, липоматозной карциномы, лимфоэпителиальной карциномы, медуллярной карциномы, карциномы костного мозга, меланотической карциномы, карциномы *molle*, муцинозной карциномы, карциномы *musci*, мукоцеллюлярной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, карциномы слизистой оболочки, слизистой карциномы, миксоматодной карциномы, носоглоточной карциномы, овсяноклеточной карциномы, оссифицирующей карциномы, остеоидной карциномы, папиллярной карциномы, перипортальной карциномы, преинвазивной карциномы, карциномы шиповидных клеток, слизеобразующей карциномы, почечно-клеточной карциномы почки, карциномы из резервных клеток, саркоматодной карциномы, шнейдеровской карциномы, скirroзной карциномы, карциномы мошонки, перстневидно-клеточной карциномы, простой карциномы, мелкоклеточной карциномы, соланоидной карциномы, сфероидно-клеточной карциномы, веретено-клеточной карциномы, губчатой карциномы, плоскоклеточной карциномы, карциномы из плоских клеток, волоконной карциномы, телеангиэктатической карциномы, карциномы гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточной карциномы, карциномы *tuberosum*, туберозной карциномы, бородавчатой карциномы и ворсинчатой карциномы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому, выбранную из группы, состоящей из хондросаркомы, фибросаркомы, лимфосаркомы, меланосаркомы, миксосаркомы, остеосаркомы, саркомы Абернети, адипозной саркомы, липосаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, амелобластной саркомы, ботриоидной саркомы, хлоромной саркомы, хориокарциномы, эмбриональной саркомы, опухолевой саркомы Вильмса, саркомы эндометрия, стромальной саркомы, саркомы Юинга, фасциальной саркомы, фибробластической саркомы, гигантоклеточной саркомы, гранулоцитарной саркомы, саркомы Ходжкина, идиопатической множественной пигментной геморрагической саркомы, иммунобластной саркомы В-клеток, иммунобластной саркомы Т-клеток, саркомы Дженсена, саркомы Капоши, саркомы из клеток Купфера, ангиосаркомы, лейкосаркомы, злокачественной мезенхимомной саркомы, паростальной саркомы, ретикулоцитарной саркомы, саркомы Рауса, сероцистической саркомы, синовиальной саркомы и телеангиэктатической саркомы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, выбранный из группы, состоящей из нелимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого гранулоцитарного лейкоза, хронического гранулоцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, алейкемического лейкоза, лейкоцитемического лейкоза, базофильного лейкоза, лейкоза бластных клеток, лейкоза крупного рогатого скота, хронического миелоцитарного лейкоза, кожного лейкоза, эмбрионального лейкоза, эозинофильного лейкоза, лейкоза Гросса, волосистоклеточного лейкоза, гемобластного лейкоза, гемоцитобластного лейкоза, гистиоцитарного лейкоза, лейкоза стволовых клеток, острого моноцитарного лейкоза, лейкопенического лейкоза, лимфатического лейкоза, лимфобластного лейкоза, лимфоцитарного лейкоза, лимфогенного лейкоза, лимфолейкоза, лимфосаркома-клеточного лейкоза, лейкоза тучных клеток, мегакариоцитарного лейкоза, микромиелобластного лейкоза, моноцитарного лейкоза, миелобластного лейкоза, миелоцитарного лейкоза, миелоидного гранулоцитарного лейкоза, миеломоноцитарного лейкоза, лейкоза Негели, лейкоза плазматических клеток, множественной миеломы, плазмоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза из клеток Ридера, лейкоза Шиллинга, лейкоза стволовых клеток, сублейкемического лейкоза и недифференцированного клеточного лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, выбранную из группы, состоящей из акрально-лентигозной меланомы, амеланотической меланомы, доброкачественной ювенильной меланомы, меланомы Клаудмана, меланомы S91, меланомы Хардинга-Пасси, ювенильной меланомы, меланомы типа злокачественного лентиго, злокачественной меланомы, узловое меланомы, подногтевой меланомы и меланомы поверхностного распространения.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак головного мозга, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легких, немелкоклеточный рак легких, меланому, мезотелиому, рак яичников, саркому, рак желудка, рак матки, медуллобластому, рак ампулярного отдела толстой кишки, колоректальный рак или рак поджелудочной железы.

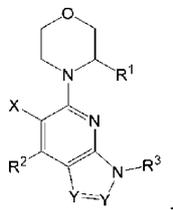
В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбозитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфому, рак щитовидной железы,

рак пищевода, рак мочеполовых путей, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от предзлокачественного состояния и нуждается в его лечении.

Настоящее изобретение также описывается следующими перечисленными пунктами.

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

----- представляет собой двойную связь, и каждый Y независимо представляет собой N или CR⁴;

или

----- представляет собой одинарную связь, и каждый Y независимо представляет собой NR^Y, карбонил, или C(R^Y)₂;

где каждый R^Y независимо представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₆алкил;

R¹ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₆ алкил или H;

R² необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉гетероцикл C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

R³ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₉гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₉гетероарилC₁₋₆алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆алкинил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵, вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀арил;

R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещен алкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉гетероцикла;

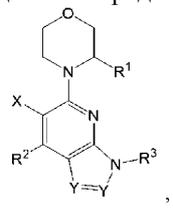
Q необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉гетероцикл, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил или необязательно замещенный C₆₋₁₀арил; и

X представляет собой водород или галоген.

2. Соединение по п.1, где ----- представляет собой двойную связь.

3. Соединение по п.1, где ----- представляет собой одинарную связь.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый Y независимо представляет собой N или CR⁴;

R¹ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₆ алкил или H;

R² необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

R³ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₉ гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵, вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил;

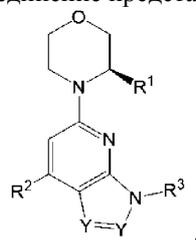
R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещен алкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

Q необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил; и

X представляет собой водород или галоген.

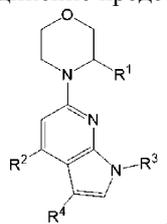
5. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (I-a)



(I-a)

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IA)

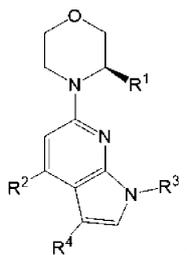


(IA)

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.6, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IA-a)

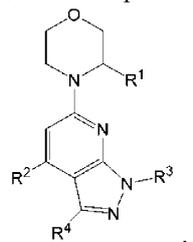
047254



(IA-a)

или его фармацевтически приемлемая соль.

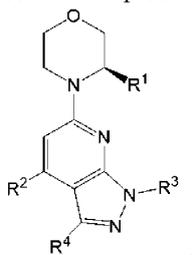
8. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IB)



(IB)

или его фармацевтически приемлемая соль.

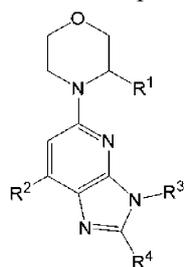
9. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IB-a)



(IB-a)

или его фармацевтически приемлемая соль.

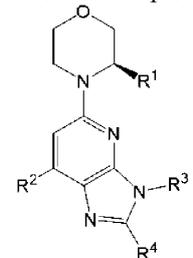
10. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IC)



(IC)

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IC-a)



(IC-a)

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R¹ представляет собой метил.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где R² необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉ге-

тероцикллил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил C_{1-6} алкил, $-N(R^5)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$ или $-SO_2R^{5A}$.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил.

15. Соединение по любому из пп.1-13, где каждый R^6 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил.

17. Соединение по п.16, где R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный алкилсульфонил, циано, $-CON(R^A)_2$, гидроксид или алкокси, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A , вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединяются с образованием C_{2-9} гетероцикла.

18. Соединение по п.16, где R^2 представляет собой группу формулы (A)



(A)

где n равен 0, 1, 2 или 3 и

R^7 представляет собой водород, алкилсульфонил, циано, $-CON(R^A)_2$, $-SON(R^A)_2$, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил, гидроксид или алкокси, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{2-9} гетероцикла.

19. Соединение по любому из пп.1-15, где R^2 представляет собой группу формулы (B)



(B)

где R^7 представляет собой водород, алкилсульфонил, циано, $-CON(R^A)_2$, $-SON(R^A)_2$, необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил, гидроксид или алкокси, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C_{2-9} гетероцикла.

20. Соединение по п.18 или 19, где R^7 представляет собой алкилсульфонил, циано или $-CON(R^A)_2$.

21. Соединение по любому из пп.1-12, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

22. Соединение по п.21, где R^2 представляет собой необязательно замещенный третичный C_{3-6} алкил.

23. Соединение по любому из пп.1-15, где R^2 представляет собой необязательно замещенный неароматический C_{2-9} гетероцикл.

24. Соединение по п.23, где R^2 представляет собой необязательно замещенный, неароматический, соединенный мостиковой связью C_{2-9} гетероцикл.

25. Соединение по п.23, где R^2 представляет собой необязательно замещенный, неароматический, спиро C_{2-9} гетероцикл.

26. Соединение по любому из пп.1-15, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил.

27. Соединение по п.26, где R^2 представляет собой необязательно замещенный спиро C_{3-8} циклоалкил.

28. Соединение по любому из пп.1-12, где R^2 представляет собой $-Q-R^{5B}$.

29. Соединение по п.28, где Q представляет собой необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил.

30. Соединение по п.28, где Q представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкилен.

31. Соединение по п.28, где Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} гетероциклилен.

32. Соединение по п.28, где Q представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил.

33. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

34. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой гидроксил.

35. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил.

36. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой необязательно замещенный

C₁₋₉ гетероарил.

37. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой -N(R⁵)₂.

38. Соединение по п.37, где каждый R⁵ представляет собой водород.

39. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой необязательно замещенный ал-
кокси.

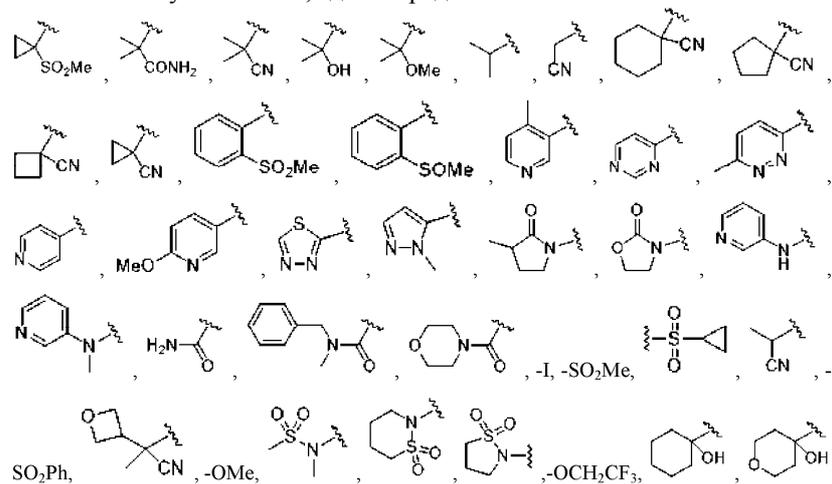
38. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой -SO₂N(R⁶)₂.

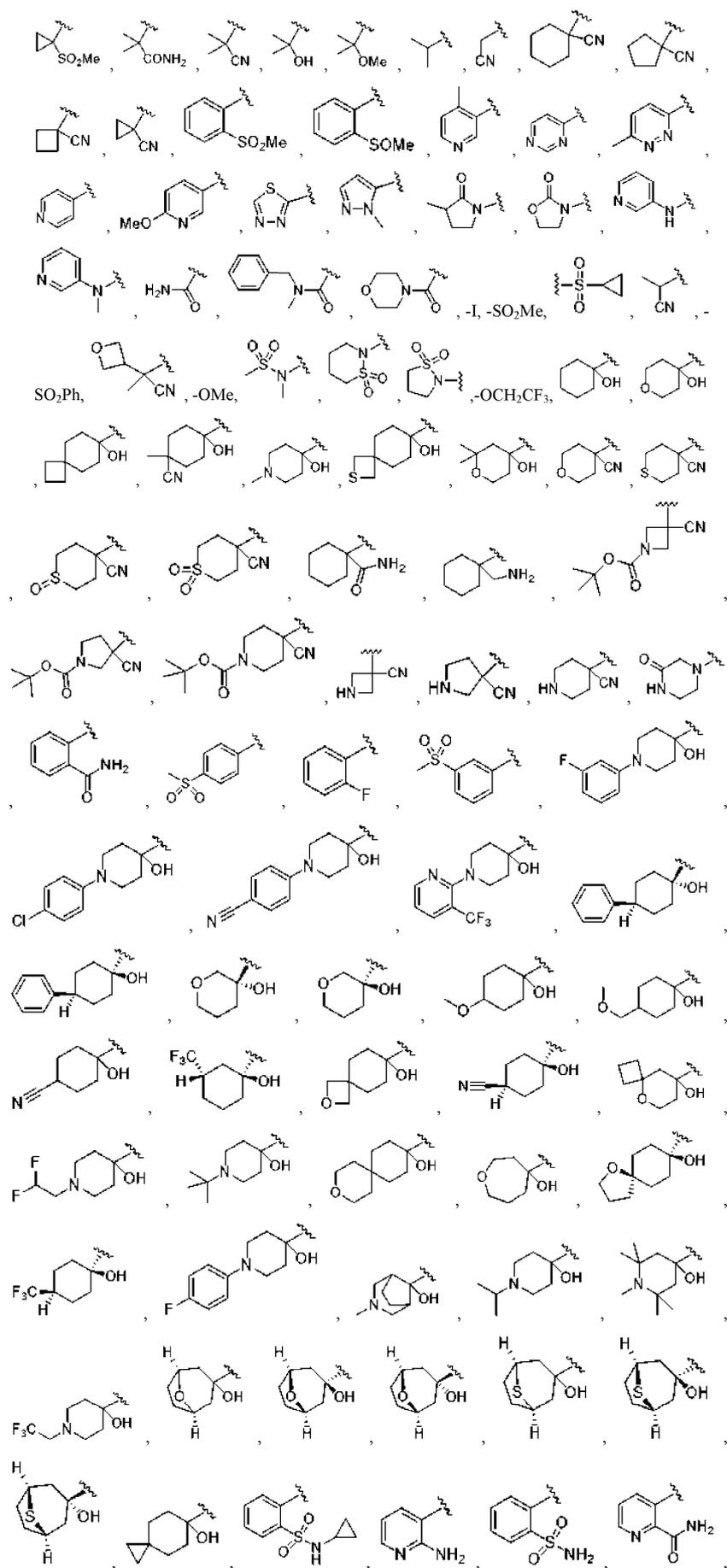
39. Соединение по п.38, где каждый R⁶ представляет собой водород.

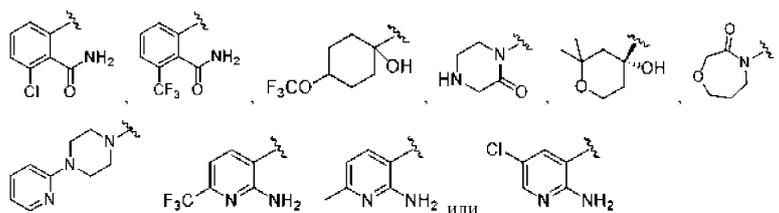
40. Соединение по любому из пп.28-32, где R^{5B} представляет собой -SO₂R^{5A}.

41. Соединение по пп.40, где R^{5A} представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил.

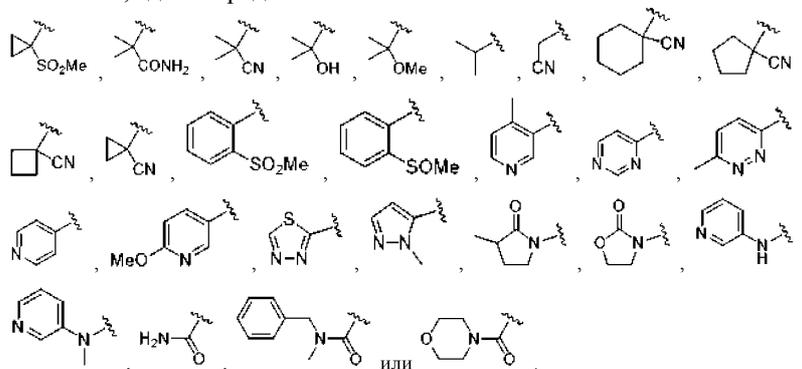
42. Соединение по любому из пп.1-15, где R² представляет собой



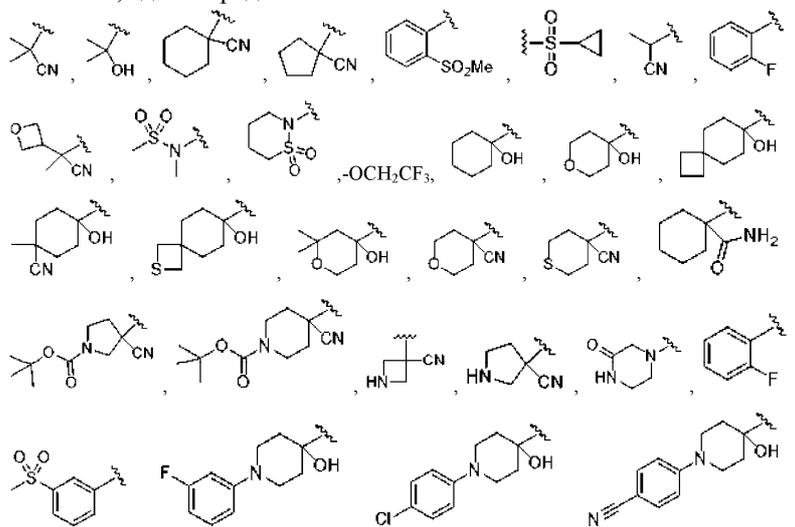


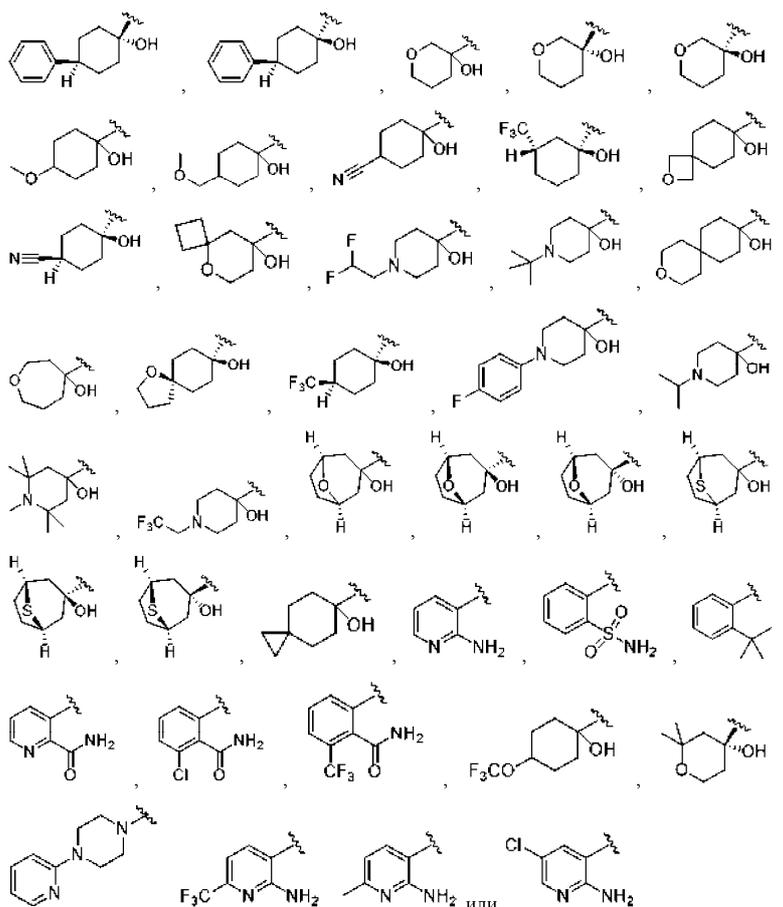


44. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



45. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой





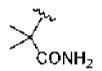
46. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



47. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



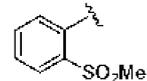
48. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



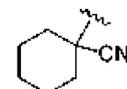
49. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



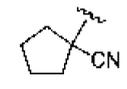
50. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



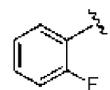
51. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



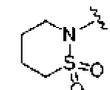
52. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



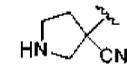
53. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



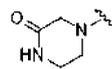
54. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



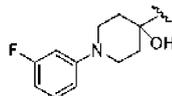
55. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



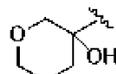
56. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



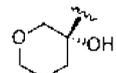
57. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



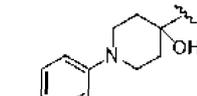
58. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



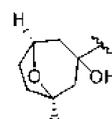
59. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



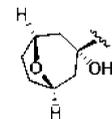
60. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



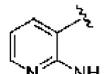
61. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



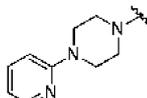
62. Соединение по п.61, где R^2 представляет собой



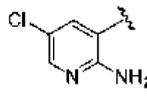
63. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



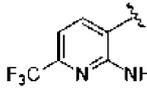
64. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



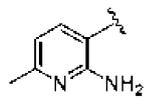
65. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



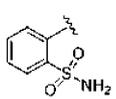
66. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



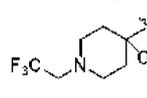
67. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



68. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



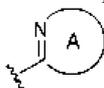
69. Соединение по п.42, где R^2 представляет собой



70. Соединение по любому из пп.1-69, где R^3 представляет собой необязательно замещенный, моноциклический C_{1-9} гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота.

71. Соединение по п.70, где R^3 представляет собой необязательно замещенный, моноциклический C_{1-9} гетероарил, включающий два атома азота.

72. Соединение по п.70, где R^3 представляет собой группу формулы (C)



(C)

где А необязательно представляет собой замещенное моноциклическое C_{1-9} гетероарильное кольцо.

фармацевтически приемлемую соль.

122. Соединение по п.85, где указанное соединение представляет собой соединение 150 или его фармацевтически приемлемую соль.

123. Соединение по п.85, где указанное соединение представляет собой соединение 151 или его фармацевтически приемлемую соль.

124. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-123 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

125. Фармацевтическая композиция по п.124, в которой указанное соединение изотопно обогащено дейтерием.

126. Способ ингибирования киназы ATR в клетке, экспрессирующей киназу ATR, включающий приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп.1-123.

127. Способ по п.126, в котором указанная клетка представляет собой клетку *in vitro*.

128. Способ по п.126, в котором указанная клетка находится в организме субъекта.

129. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из пп.1-123 или фармацевтической композиции по п.124 или п.125.

130. Способ по п.128 или 129, в котором субъект страдает от и нуждается в лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося симптомом гиперпролиферации клеток.

131. Способ по п.130, в котором указанное заболевание или патологическое состояние представляет собой рак.

132. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой твердую опухоль.

133. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой карциному, саркому, аденокарциному, лейкоз или меланому.

134. Способ по п.131, в котором рак представляет собой карциному, выбранную из группы, состоящей из медуллярной карциномы щитовидной железы, наследственной медуллярной карциномы щитовидной железы, ацинарной карциномы, ацинозной карциномы, аденоцистной карциномы, аденоиднокистозной карциномы, аденоматозной карциномы, карциномы коры надпочечников, альвеолярной карциномы, альвеолярно-клеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, базоцеллюлярной карциномы, базалоидной карциномы, базально-плоскоклеточной карциномы, бронхоальвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхогенной карциномы, церебриформной карциномы, холангиоцеллюлярной карциномы, хорионической карциномы, коллоидной карциномы, комедонной карциномы, карциномы тела, криброзной карциномы, карциномы *en cuirasse*, карциномы кожи, цилиндрической карциномы, карциномы цилиндрических клеток, протоковой карциномы, твердой карциномы, эмбриональной карциномы, энцефалоидной карциномы, эпидермоидной карциномы, эпителиальной аденоидной карциномы, экзофитной карциномы, карциномы *ex ulcero*, фиброзной карциномы, желатиноподобной карциномы, желатинозной карциномы, гигантоклеточной карциномы, карциномы из гигантских клеток, железистой карциномы, гранулезно-клеточной карциномы, карциномы матрикса волос, гематоидной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы клеток Гуртла, гиалиновой карциномы, гипернефроидной эмбриональной карциномы, ранней эмбриональной карциномы, карциномы *in situ*, внутриэпидермальной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, карциномы Кромпечера, карциномы из клеток Кульчицкого, крупноклеточной карциномы, лентиккулярной карциномы, карциномы из чечевицеобразных клеток, липоматозной карциномы, лимфоэпителиальной карциномы, медуллярной карциномы, карциномы костного мозга, меланотической карциномы, карциномы *molle*, муцинозной карциномы, карциномы *musci-ratum*, мукоцеллюлярной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, карциномы слизистой оболочки, слизистой карциномы, миксоматодной карциномы, носоглоточной карциномы, овсяноклеточной карциномы, оссифицирующей карциномы, остеоидной карциномы, папиллярной карциномы, перипортальной карциномы, преинвазивной карциномы, карциномы шиповидных клеток, слизееобразующей карциномы, почечно-клеточной карциномы почки, карциномы из резервных клеток, саркоматодной карциномы, шнейдеровской карциномы, скirroзной карциномы, карциномы мошонки, перстневидно-клеточной карциномы, простой карциномы, мелкоклеточной карциномы, соланоидной карциномы, сфероидноклеточной карциномы, веретено-клеточной карциномы, губчатой карциномы, плоскоклеточной карциномы, карциномы из плоских клеток, волоконной карциномы, телеангиэктатической карциномы, карциномы гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточной карциномы, карциномы *tuberosum*, туберозной карциномы, бородавчатой карциномы и ворсинчатой карциномы.

135. Способ по п.131, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой саркому, выбранную из группы, состоящей из хондросаркомы, фибросаркомы, лимфосаркомы, меланосаркомы, миксосаркомы, остеосаркомы, саркомы Абемети, инфильтрирующей липомы, липосаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, амелобластосаркомы, ботриоидной саркомы, хлорлейкоза, хориокарциномы, эмбриональной саркомы, саркомы опухоли Вильмса, саркомы эндометрия, стромальной саркомы, саркомы Юинга, фасциальной саркомы, фибробластической саркомы, гигантоклеточной саркомы, гранулоцитарной саркомы, саркомы Ходжкина, идиопатической множественной геморрагической саркомы, иммунобластной саркомы В-клеток, лимфомы, иммунобластной саркомы Т-клеток, саркомы Дженсена, саркомы Капоши, саркомы Купфера, ангиосаркомы, лейкосаркомы, злокачественной мезен-

химомы, паростальной саркомы, ретикулоцитарной саркомы, саркомы Руса, саркомы серозной кисты, синовиальной саркомы или телеангиэктальтической саркомы.

136. Способ по п.131, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой лейкоз, выбранный из группы, состоящей из нелимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого гранулоцитарного лейкоза, хронического гранулоцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, алейкемического лейкоза, лейкоцитемического лейкоза, базофильного лейкоза, лейкоза бластных клеток, лейкоза крупного рогатого скота, хронического миелоцитарного лейкоза, кожного лейкоза, эмбрионального лейкоза, эозинофильного лейкоза, лейкоза Гросса, волосисто-клеточного лейкоза, гемобластного лейкоза, гемоцитобластного лейкоза, гистиоцитарного лейкоза, лейкоза стволовых клеток, острого моноцитарного лейкоза, лейкопенического лейкоза, лимфатического лейкоза, лимфобластного лейкоза, лимфоцитарного лейкоза, лимфогенного лейкоза, лимфолейкоза, лимфосаркома-клеточного лейкоза, лейкоза тучных клеток, мегакариоцитарного лейкоза, микромиелобластного лейкоза, моноцитарного лейкоза, миелобластного лейкоза, миелоцитарного лейкоза, миелоидного гранулоцитарного лейкоза, миеломоноцитарного лейкоза, лейкоза Негели, лейкоза плазматических клеток, множественной миеломы, плазмоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза из клеток Ридера, лейкоза Шиллинга, лейкоза стволовых клеток, сублейкемического лейкоза и недифференцированного клеточного лейкоза.

137. Способ по п.136, в котором указанный рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

138. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой лимфому.

139. Способ по п.138, в котором лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, болезнь Ходжкина, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому - хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому из клеток мантии, В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), лимфо-плазмоцитарную лимфому - макроглобулинемию Вальденстрема, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL)/фолликулярную Т-клеточную лимфому (FTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией (EATL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL) или экстранодальную NK/Т-клеточную лимфому назального типа.

140. Способ по п.139, в котором указанная лимфома представляет собой лимфому из клеток мантии.

141. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой меланому, выбранную из группы, состоящей из акрально-лентигозной меланомы, амеланотической меланомы, доброкачественной ювенильной меланомы, меланомы Клаудмана, меланомы S91, меланомы Хардинга-Пасси, ювенильной меланомы, меланомы типа злокачественного лентиго, злокачественной меланомы, узловой меланомы, подногтевой меланомы и меланомы поверхностного распространения.

142. Способ по п.131, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой онкологическое заболевание предстательной железы, онкологическое заболевание щитовидной железы, онкологическое заболевание эндокринной системы, онкологическое заболевание головного мозга, онкологическое заболевание груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, онкологическое заболевание головы и шеи, онкологическое заболевание печени, онкологическое заболевание почки, онкологическое заболевание легких, немелкоклеточный рак легких, меланому, мезотелиому, онкологическое заболевание яичников, саркому, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание матки, медуллобластому, онкологическое заболевание ампулярного отдела толстой кишки, колоректальное онкологическое заболевание и онкологическое заболевание поджелудочной железы.

143. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой рак предстательной железы.

144. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой рак ампулярного отдела толстой кишки.

145. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой колоректальный рак.

146. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой рак легких.

147. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

148. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой рак яичников.

149. Способ по п.131, в котором указанный рак представляет собой рак поджелудочной железы.

150. Способ по п.131, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, онкологическое заболевание яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, онкологическое заболевание, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, онкологическое заболевание мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, онкологическое заболевание яичка, лимфому, онкологическое заболевание щитовидной железы, нейробластому, онкологическое заболевание пищевода, онкологическое заболевание мочеполовых путей, злокачественную гиперкальциемию, онкологическое заболевание эндометрия, онкологическое заболевание коры надпочечников, новообразования

эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярное онкологическое заболевание щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальное онкологическое заболевание, папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или онкологическое заболевание предстательной железы.

151. Способ по п.129, в котором субъект страдает от предзлокачественного состояния и нуждается в его лечении.

Аббревиатуры

В настоящем документе используются аббревиатуры и термины, которые обычно применяются в областях органической химии, медицинской химии, фармакологии и медицины и хорошо известны в практике этих областей. Типовые сокращения и определения приведены ниже:

Ac - ацетил [CH₃C(O)-], Ac₂O - уксусный ангидрид; AcOH - уксусная кислота; APC - антигенпрезентирующая клетка; водн. - водный; 9-BBN - 9-борабицикло[3.3.1]нонан; BINAP - (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Bn - бензил; BOC - трет-бутилоксикарбонил; CDI - карбонилдиимидазол; DCM - дихлорметан; DIAD - диизопропилазодикарбоксилат; DIBAL - гидрид диизобутилалюминия; DIPEA диизопропилэтиламин; DMA - диметилацетамид; DMAP - 4-диметиламинопиридин; DMF -N,N-диметилформамид; DMSO - диметилсульфоксид; drpf - 1,1''-бис(дифенилфосфино)ферроцен; EDAC (или EDC) - 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимид HCl; ESI - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением; Et₂O - диэтиловый эфир; Et₃N - триэтиламин; Et - этил; EtOAc -этилацетат; EtOH - этанол; 3-F-Ph - 3-фторфенил, HATU - (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат; HCl - хлористоводородная кислота; HOBt - 1-гидроксибензотриазол; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖХМС - ВЭЖХ с масс-спектральным детектированием; LiHMDS -бис(триметилсилил)амид лития; LG -уходящая группа; M - молярный; mCPBA -метахлорпербензойная кислота; ммоль - миллимоль; Me - метил; MeCN - ацетонитрил; MeOH - метанол; Ms - метансульфонил; MS - масс-спектрометрия; N - норма; NaHMDS - гексаметилдисилиазид натрия; NaOAc - ацетат натрия; NaOtBu - трет-бутоксид натрия; NMO - N-оксид N-метилморфолина; NMP - N-метилпирролидинон; ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса; Pd₂(dba)₃ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий; PdCl₂(PPh₃)₂ - дихлорбис(трифенилфосфен)палладий; PG обозначает неуточненную защитную группу; Ph - фенил; PhMe - толуол; PPh₃ - трифенилфосфин; PMB - пара-метоксибензил; комн. темп. - комнатная температура; RBF - колба круглодонная; RuPhos Pd G1 - хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий (II); SEM - [2-(триметилсилил)этокси]метил; СЖХ - жидкостная хроматография; S_NAr - нуклеофильное ароматическое замещение; TBAВ - бромид тетрабутиламмония; TBAF - фторид тетрабутиламмония; TBS - трет-бутилдиметилсилил; tBu - трет-бутил; Tf - трифлат; TFA - трифторуксусная кислота; THF - тетрагидрофуран; THP - тетрагидропиран; ТСХ - тонкослойная хроматография; TMAD - тетраметилазодикарбоксамид; TMS - триметилсилил; TPAP - перрутенат тетрапропиламмония; Ts - p-толуолсульфонил; СВЭЖХ - сверхэффективная жидкостная хроматография.

Определения

В данном контексте термин "аберрантный" относится к отличному от нормального. При применении для описания ферментативной активности, термин "аберрантная" относится к активности, которая больше или меньше нормального контрольного образца или среднего значения нормальных контрольных образцов без заболевания. Аберрантная активность может относиться к количеству активности, которая приводит к заболеванию, при этом возвращение аберрантной активности к нормальному или не связанному с заболеванием количеству (например, путем введения соединения или применения способа, описанного в данном документе), приводит к ослаблению заболевания или один или большего количества симптомов заболевания. Аберрантная активность может быть измерена путем измерения модификации субстрата рассматриваемого фермента; при этом разница в активности, превышающая или равная двукратному изменению активности, может рассматриваться как отклоняющаяся от нормы. Аберрантная активность может также относиться к повышенной зависимости от конкретного сигнального пути в результате дефицита отдельного комплементарного пути.

В данном контексте термин "ацил" представляет группу -C(=O)-R, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил или гетероцикл. Ацил может быть необязательно замещен, как описано в данном документе, для каждой соответствующей R группы.

В данном контексте термин "аденокарцинома" представляет собой злокачественное новообразование, возникающее из железистых клеток, выстилающих органы внутри организма. Неограничивающие примеры аденокарциномы включают немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода и колоректальный рак.

В данном контексте термин "алканоил" представляет водород или алкильную группу, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбоксильную группу, при этом примером может служить формил (то есть карбоксиальдегидная группа), ацетил, пропионил, бутирил и изобутирил. Незамещенные алканоильные группы содержат от 1 до 7 атомов углерода. Алканоильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенным C₁₋₇алканоилом), как описано в

данном документе для алкильной группы. Окончание "-оил" может быть добавлено к другой группе, определенной в данном документе, например, к арилу, циклоалкилу и гетероциклилу, чтобы определить "арилоил", "циклоалканоил" и "(гетероциклил)оил". Эти группы представляют собой карбонильную группу, замещенную арилом, циклоалкилом или гетероциклилом соответственно. Каждый из "арилоила", "циклоалканоила" и "(гетероциклил)оила" может быть необязательно замещен, как определено для "арила", "циклоалкила" или "гетероциклила" соответственно.

В данном контексте термин "алкенил" представляет собой ациклические одновалентные углеводородные группы с прямой или разветвленной цепью, содержащие одну, две или три двойные связи углерод-углерод. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, проп-1-енил, проп-2-енил, 1-метилэтенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метилпроп-1-енил, 2-метилпроп-1-енил и 1-метилпроп-2-енил. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены, как определено в данном документе для алкила.

В данном контексте термин "алкокси" представляет химический заместитель формулы -OR, где R представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа может быть дополнительно замещена, как определено в данном документе. Термин "алкокси" может быть объединен с другими терминами, определенными в данном документе, например, арил, циклоалкил или гетероциклил, для определения групп "арилалкокси", "циклоалкилалкокси" и "(гетероциклил) алкокси". Эти группы представляют собой алкокси, замещенный арилом, циклоалкилом или гетероциклилом соответственно. Каждый из "арилалкокси", "циклоалкилалкокси" и "(гетероциклил) алкокси" необязательно может быть замещен, как определено в данном документе, для каждой отдельной части.

В данном контексте термин "алкоксиалкил" представляет собой химический заместитель формулы -L-O-R, где L представляет собой C₁₋₆ алкилен, а R представляет собой C₁₋₆ алкил. Необязательно замещенный алкоксиалкил представляет собой алкоксиалкил, который необязательно замещен, как описано в данном документе для алкила.

В данном контексте термин "алкил" относится к ациклической насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, которая, когда она незамещена, имеет от 1 до 12 атомов углерода, если не указано иное. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления незамещенный алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы представлены метилом; этилом; н- и изопропилом; н-, втор-, изо- и трет-бутилом; неопентилом и тому подобное, и могут быть необязательно замещены, если позволяет валентность, одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп из двух или более атомов углерода, четырьмя или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из амино; арил; арилокси; азидо; циклоалкил; циклоалкокси; циклоалкенил; циклоалкинил; гало; гетероциклил; (гетероциклил) окси; гетероарил; гидроксид; нитро; тиол; силил; циано; алкилсульфонил; алкилсульфинил; алкилсульфенил; =O; =S; -SO₂R, где R представляет собой амино или циклоалкил; =NR', где R' представляет собой H, алкил, арил или гетероциклил. Каждый из заместителей сам по себе может быть незамещенным или, если позволяет валентность, замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы.

В данном контексте термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Необязательно замещенный алкилен представляет собой алкилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для алкила.

В данном контексте термин "алкиламино" относится к группе, имеющей формулу -N(R^{N1})₂ или -NHR^{N1}, в которой R^{N1} представляет собой алкил, как определено в данном документе. Алкильная часть алкиламино может быть необязательно замещена, как определено для алкила. Каждый необязательный заместитель в замещенном алкиламино может сам быть незамещенным или, если позволяет валентность, замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы.

В данном контексте термин "алкилсульфенил" представляет группу формулы -S-(алкил). Алкилсульфенил может быть необязательно замещенным, как определено для алкила.

В данном контексте термин "алкилсульфинил" представляет собой группу формулы -S(O)-(алкил). Алкилсульфинил может быть необязательно замещенным, как определено для алкила.

В данном контексте термин "алкилсульфонил" представляет собой группу формулы -S(O)₂-(алкил). Алкилсульфонил может быть необязательно замещенным, как определено для алкила.

В данном контексте термин "алкинил" представляет одновалентные углеводородные группы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода с по меньшей мере одной тройной связью углерод-углерод, при этом примером может служить этинил, 1-пропинил и тому подобное. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными (например, необязательно замещенным алкинилом), как определено для алкила.

В данном контексте термин "амино" представляет -N(R^{N1})₂, где, если амино не замещен, оба R^{N1} представляют собой H; или, если амино замещен, каждый R^{N1} независимо представляет собой H, -OH, -NO₂, -N(R^{N2})₂, -SO₂OR^{N2}, -SO₂R^{N2}, -SOR^{N2}, -COOR^{N2}, N-защитную группу, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, арилалкил, арилокси, циклоалкил, циклоалкенил, гетероалкил или гетероциклил, при усло-

вии, что по меньшей мере один R^{N1} не является H, и где каждый R^{N2} представляет собой независимо H, алкил или арил. Каждый из заместителей сам по себе может быть незамещенным или замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы. В некоторых вариантах осуществления амина представляет собой незамещенный амино (то есть $-NH_2$) или замещенный амино (например, NHR^{N1}), где R^{N1} представляет собой независимо $-OH$, SO_2OR^{N2} , $-SO_2R^{N2}$, $-SOR^{N2}$, $-COOR^{N2}$, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил, и каждый R^{N2} может быть необязательно замещенным алкилом или необязательно замещенным арилом. В некоторых вариантах осуществления замещенный амино может быть алкиламино, в котором алкильные группы необязательно замещены, как описано в данном документе для алкила. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа представляет собой $-NHR^{N1}$, в которой R^{N1} представляет собой необязательно замещенный алкил.

В данном контексте термин "арил" представляет моно-, бициклическую или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, имеющую одно или два ароматических кольца. Арильная группа может включать от 6 до 10 атомов углерода. Все атомы в незамещенной карбоциклической арильной группе являются атомами углерода. Неограничивающие примеры карбоциклических арильных групп включают фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, инденил и т.д. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфинила; алкилсульфенила; алкилсульфонила; амина; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; гало; гетероалкила; гетероциклила; (гетероциклил)окси; гидрокси; нитро; тиола; силила; и циано. Каждый из заместителей сам по себе может быть незамещенным или замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы.

В данном контексте термин "арилалкил" представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой. Арильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, как описано в данном документе.

В данном контексте термин "арилен" относится к двухвалентной арильной группе. Необязательно замещенный арилен представляет собой арилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для арила.

В данном контексте термин "арилокси" представляет химический заместитель формулы $-OR$, где R представляет собой арильную группу, если не указано иное. В необязательно замещенном арилокси арильная группа необязательно замещена, как описано в данном документе для арила.

В данном контексте термин "ингибитор ATR" представляет соединение, которое при контакте с ферментом киназой ATR, будь то *in vitro*, в культуре клеток или у животного, снижает активность киназы ATR, так что измеренная величина IC_{50} киназы ATR составляет 10 мкМ или меньше (например, 5 мкМ или меньше или 1 мкМ или меньше). Для некоторых ингибиторов ATR, величина IC_{50} киназы ATR может составлять 100 нМ или меньше (например, 10 нМ или меньше, или 1 нМ или меньше) и может составлять всего 100 пМ или 10 пМ. Предпочтительно величина IC_{50} киназы ATR составляет от 1 нМ до 1 мкМ (например, от 1 до 750 нМ, от 1 до 500 нМ или от 1 до 250 нМ).

В данном контексте термин "киназа ATR" относится к протеинкиназе, связанной с атаксией-телеангиэктазией и RAD-3.

В данном контексте термин "азидо" представляет $-N_3$ группу.

В данном контексте термин "рак" относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруживаемых у млекопитающих (например, людей), включая лейкозы, карциномы и саркомы. Неограничивающие примеры рака, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленных в настоящем документе, включают рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак головного мозга, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легких, мелкоклеточный рак легких, меланому, мезотелиому, рак яичников, саркому, рак желудка, рак матки, медуллобластома, рак ампулярного отдела толстой кишки, колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Дополнительные неограничивающие примеры могут включать болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфому, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполювых путей, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медулярный рак щитовидной железы, медулярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

В данном контексте термин "карбоциклический" представляет необязательно замещенную C_{3-16} моноциклическую, бициклическую или трициклическую структуру, в которой кольца, которые могут быть ароматическими или неароматическими, образованы атомами углерода. Карбоциклические структуры

включают циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и некоторые арильные группы.

В данном контексте термин "карбонил" представляет -C(O)-группу.

В данном контексте термин "карцинома" относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, которые имеют тенденцию проникать в окружающие ткани и вызывать метастазы. Неограничивающие примеры карцином, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленных в настоящем документе, включают, например, карциному, выбранную из группы, состоящей из медуллярной карциномы щитовидной железы, наследственной медуллярной карциномы щитовидной железы, ацинарной карциномы, ацинозной карциномы, аденоцистной карциномы, аденоидно-кистозной карциномы, аденоматозной карциномы, карциномы коры надпочечников, альвеолярной карциномы, альвеолярно-клеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, базоцеллюлярной карциномы, базалоидной карциномы, базально-плоскоклеточной карциномы, бронхоальвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхогенной карциномы, церебриформной карциномы, холангиоцеллюлярной карциномы, хорионической карциномы, коллоидной карциномы, комедонной карциномы, карциномы тела, криброзной карциномы, карциномы en cuirasse, карциномы кожи, цилиндрической карциномы, карциномы цилиндрических клеток, протоковой карциномы, твердой карциномы, эмбриональной карциномы, энцефалоидной карциномы, эпидермоидной карциномы, эпителиальной аденоидной карциномы, экзофитной карциномы, карциномы ex ulcere, фиброзной карциномы, желатиноподобной карциномы, желатинозной карциномы, гигантоклеточной карциномы, карциномы из гигантских клеток, железистой карциномы, гранулезно-клеточной карциномы, карциномы матрикса волос, гематоидной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы клеток Гуртла, гиалиновой карциномы, гипернефроидной эмбриональной карциномы, ранней эмбриональной карциномы, карциномы in situ, внутриэпидермальной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, карциномы Кромпечера, карциномы из клеток Кульчицкого, крупноклеточной карциномы, лентиккулярной карциномы, карциномы из чечевицеобразных клеток, липоматозной карциномы, лимфоэпителиальной карциномы, медуллярной карциномы, карциномы костного мозга, меланотической карциномы, карциномы molle, муцинозной карциномы, карциномы mucisragum, мукоцеллюлярной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, карциномы слизистой оболочки, слизистой карциномы, миксоматодной карциномы, носоглоточной карциномы, овсяноклеточной карциномы, оссифицирующей карциномы, остеоидной карциномы, папиллярной карциномы, перипортальной карциномы, преинвазивной карциномы, карциномы шиповидных клеток, слизеобразующей карциномы, почечно-клеточной карциномы почки, карциномы из резервных клеток, саркоматодной карциномы, шнейдеровской карциномы, скirroзной карциномы, карциномы мошонки, перстневидно-клеточной карциномы, простой карциномы, мелкоклеточной карциномы, соланоидной карциномы, сфероидно-клеточной карциномы, веретено-клеточной карциномы, губчатой карциномы, плоскоклеточной карциномы, карциномы из плоских клеток, волоконной карциномы, телеангиэктатической карциномы, карциномы гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточной карциномы, карциномы tuberosum, туберозной карциномы, бородавчатой карциномы и ворсинчатой карциномы.

В данном контексте термин "циано" представляет группу -CN.

В данном контексте термин "циклоалкенил" относится к неароматической карбоциклической группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь в кольце и от трех до десяти атомов углерода (например, C₃₋₁₀ циклоалкенил), если не указано иное. Неограничивающие примеры циклоалкенила включают циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклобут-3-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, норборнен-1-ил, норборнен-2-ил, норборнен-5-ил и норборнен-7-ил. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, necessarily замещенный циклоалкенил), как описано для циклоалкила.

В данном контексте термин "циклоалкенилалкил" представляет алкильную группу, замещенную циклоалкенильной группой, каждая из которых определена в данном описании. Циклоалкенильная и алкильная части могут быть замещены как отдельные группы, определенные в данном описании.

В данном контексте термин "циклоалкокси" представляет химический заместитель формулы -OR, где R представляет собой циклоалкильную группу, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа может быть дополнительно замещена, как определено в данном описании.

В данном контексте термин "циклоалкил" относится к циклической алкильной группе, содержащей от трех до десяти атомов углерода (например, C₃₋₁₀циклоалкил), если не указано иное. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими. Бициклические циклоалкильные группы могут относиться к типу бицикло[r.q.0]алкила, в котором каждый из r и q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при условии, что сумма r и q равна 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В альтернативном варианте бициклические циклоалкильные группы могут включать мостиковые циклоалкильные структуры, например, бицикло[r.q.g]алкил, в котором каждый г равно 1, 2 или 3, каждый из r и q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, при условии, что сумма r, q и г равна 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Циклоалкильная группа может представлять собой спироциклическую группу, например, спиро[r.q]алкил, в котором каждый из r и q независимо равен 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при условии, что сумма r и q равна 4, 5, 6, 7, 8 или 9. Неограничивающие примеры циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, 1-

бицикло[2.2.1.]гептил, 2-бицикло[2.2.1.]гептил, 5-бицикло[2.2.1.]гептил, 7-бицикло[2.2.1.]гептил и декалин. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенным циклоалкилом) одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфинила; алкилсульфенила; алкилсульфонила; амина; арила; арилокси; азида; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; гало; гетероалкила; гетероциклила; (гетероциклил)окси; гетероарила; гидрокси; нитро; тиола; силила; циано; =O; =S; -SO₂R, где R представляет собой амино или циклоалкил; =NR', где R' представляет собой H, алкил, арил или гетероциклил; или же -CON(R^A)₂, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил, или оба R^A, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием гетероциклила. Каждый из заместителей сам по себе может быть незамещенным или замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы.

В данном контексте термин "циклоалкилалкил" представляет алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, каждая из которых определена в данном описании. Циклоалкильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в данном документе.

В контексте данного документа термин "циклоалкилен" представляет двухвалентную циклоалкильную группу. Необязательно замещенный циклоалкилен представляет собой циклоалкилен, который необязательно замещен, как описано здесь для циклоалкила.

В данном контексте термин "циклоалкинил" относится к одновалентной карбоциклической группе, имеющей одну или две тройные связи углерод-углерод и имеющей от восьми до двенадцати атомов углерода, если не указано иное. Циклоалкинил может включать одну трансаннулярную связь или мостик. Неограничивающие примеры циклоалкинила включают циклооктинил, циклононинил, циклодецинил и циклодекадинил. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкинил), как определено для циклоалкила.

"Заболевание" или "патологическое состояние" относится к общему состоянию или состоянию здоровья пациента или субъекта, которых можно лечить с помощью соединений или способов, описанных в данном документе.

В данном контексте термин "гало" представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, йода и фтора.

В данном контексте термин "гетероалкил" относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, прерванной один раз одним или двумя гетероатомами; дважды, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами; трижды, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами; или четыре раза, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами. Каждый гетероатом независимо представляет собой O, N или S. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой O или N. Ни одна из гетероалкильных групп не включает два смежных атома кислорода или серы.

Гетероалкильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный гетероалкил). Когда гетероалкил замещен и заместитель связан с гетероатомом, заместитель выбирают в соответствии с природными свойствами и валентностью гетероатома. Таким образом, заместитель, связанный с гетероатомом, если позволяет валентность, выбирают из группы, состоящей из =O, -N(R^{N2})₂, -SO₂OR^{N3}, -SO₂R^{N2}, -SOR^{N3}, -COOR^{N3}, N-защитной группы, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила или циано, где каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил или гетероциклил, и каждый R^{N3} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил или гетероциклил. Каждый из этих заместителей сам может быть незамещенным или замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы. Когда гетероалкил замещен и заместитель связан с углеродом, заместитель выбирают из тех, что описаны для алкила, при условии, что заместитель на атоме углерода, связанном с гетероатомом, не является Cl, Br или I. Следует понимать, что атомы углерода находятся на концах гетероалкильной группы.

В данном контексте термин "гетероарилалкил" представляет алкильную группу, замещенную гетероарильной группой, каждая из которых определена в данном описании. Гетероарильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в данном документе.

В данном контексте термин "гетероарилен" представляет двухвалентный гетероарил. Необязательно замещенный гетероарилен представляет собой гетероарилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для гетероарила.

В данном контексте термин "гетероарилокси" относится к структуре -OR, в которой R представляет собой гетероарил. Гетероарилокси может быть необязательно замещен, как определено для гетероциклила.

В данном контексте термин "гетероциклил" представляет моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, имеющую конденсированные, мостиковые и/или спиро 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, если не указано иное, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления "гетероциклил" представляет моноциклическую, бициклическую, трицик-

лическую или тетрациклическую кольцевую систему, имеющую конденсированные, или мостиковые 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, если не указано иное, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероциклил может быть ароматическим или неароматическим. Неароматический 5-членный гетероциклил имеет ноль или одну двойную связь, неароматические 6- и 7-членные гетероциклилильные группы имеют от нуля до двух двойных связей, а неароматические 8-членные гетероциклилильные группы имеют от нуля до двух двойных связей и/или ноль или одну тройную связь углерод-углерод. Гетероциклилильные группы включают от 1 до 16 атомов углерода, если не указано иное. Некоторые гетероциклилильные группы могут включать до 9 атомов углерода. Неароматические гетероциклические группы включают в себя пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил, пиридазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, дигидроиндолил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, пиранил, дигидропиранил, дитиазол и др. Если гетероциклическая кольцевая система имеет по меньшей мере одну ароматическую резонансную структуру или по меньшей мере один ароматический таутомер, такая структура представляет собой ароматический гетероциклил (то есть гетероарил). Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают бензимидазол, бензофурил, бензотиазол, бензотиенил, бензоксазол, фурил, имидазол, индолил, изоиндазол, изохинолинил, изотиазол, изотиазол, изоксазол, оксазолидинил, пуразол, оксазолидинил, пурпирозол, оксазолидинил, хинолинил, тиадиазол (например, 1,3,4-тиадиазол), тиазол, тиенил, триазол, тетразол и т.д. Термин "гетероциклил" также представляет гетероциклическое соединение, имеющее мостиковую полициклическую структуру, в которой один или большее количество атомов углерода и/или гетероатомов соединяют два несмежных члена моноциклического кольца, например, хинуклидин, тропаны или диазабицикло[2.2.2]октан. Термин "гетероциклил" включает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним, двумя или тремя карбоциклическими кольцами, например, арильное кольцо, циклогексановое кольцо, циклогексенное кольцо, циклопентановое кольцо, циклопентеновое кольцо или другое моноциклическое гетероциклическое кольцо. Примеры конденсированных гетероциклилов включают 1,2,3,5,8,8а-гексагидроиндолизин; 2,3-дигидробензофуран; 2,3-дигидроиндол и 2,3-дигидробензотиофен. Гетероциклилильная группа может быть незамещенной или замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфила; алкилсульфенила; алкилсульфонил; амина; арила; арилокси; азида; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; гало; гетероалкила; гетероциклила; (гетероциклил)окси; гидроксид; нитро; тиола; силила; и циано; =O; =S; =NR', где R' представляет собой H, алкил, арил или гетероциклил. Каждый из заместителей сам по себе может быть незамещенным или замещенным незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы.

В данном контексте термин "гетероциклил алкил" представляет алкильную группу, замещенную гетероциклилильной группой, каждая из которых определена в данном описании. Гетероциклилильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в данном документе.

В данном контексте термин "гетероциклилен" представляет двухвалентный гетероциклил. Необязательно замещенный гетероциклилен представляет собой гетероциклилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для гетероциклила.

В данном контексте термин "(гетероциклил)окси" представляет химический заместитель формулы -OR, где R представляет собой гетероциклилильную группу, если не указано иное. (Гетероциклил)окси может быть необязательно замещен с помощью способа, описанного для гетероциклила.

В данном контексте термины "гидроксил" и "гидроксид", применяются взаимозаменяемо и представляют группу -OH.

В данном контексте термин "изотопно обогащенный" относится к фармацевтически активному агенту с изотопным содержанием одного изотопа в заранее определенном положении в молекуле, которое по меньшей мере в 100 раз превышает природное содержание этого изотопа. Например, композиция, которая изотопно обогащена дейтерием, включает активный агент по меньшей мере с одним положением атома водорода, имеющий по меньшей мере в 100 раз большее содержание дейтерия, чем природное содержание дейтерия. Предпочтительно, чтобы изотопное обогащение дейтерием по меньшей мере в 1000 раз превышало природное содержание дейтерия. Более предпочтительно, чтобы изотопное обогащение дейтерием по меньшей мере в 4000 раз превышало (например, по меньшей мере в 4750 раз превышало, например, до 5000 раз превышало) природное содержание дейтерия.

В данном контексте термин "лейкоз" в широком смысле относится к прогрессирующим злокачественным заболеваниям кроветворных органов и обычно характеризуется нарушением пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Клинически лейкоз обычно классифицируют на основании (1) продолжительности и характера заболевания: острый или хронический; (2) типа вовлеченной клетки; миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моно-

цитарный; и (3) увеличения или отсутствия увеличения количества аномальных клеток в крови: лейкоэмический или алейкемический (сублейкемический). Типовые лейкозы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, описанного в данном документе, включают, например, лейкоз, выбранный из группы, состоящей из нелимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого гранулоцитарного лейкоза, хронического гранулоцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, алейкемического лейкоза, лейкоцитемического лейкоза, базофильного лейкоза, лейкоза бластных клеток, лейкоза крупного рогатого скота, хронического миелоцитарного лейкоза, кожного лейкоза, эмбрионального лейкоза, эозинофильного лейкоза, лейкоза Гросса, волосисто-клеточного лейкоза, гемобластного лейкоза, гемоцитобластного лейкоза, гистиоцитарного лейкоза, лейкоза стволовых клеток, острого моноцитарного лейкоза, лейкопенического лейкоза, лимфатического лейкоза, лимфобластного лейкоза, лимфоцитарного лейкоза, лимфогенного лейкоза, лимфолейкоза, лимфосаркома-клеточного лейкоза, лейкоза тучных клеток, мегакариоцитарного лейкоза, микромиелобластного лейкоза, моноцитарного лейкоза, миелобластного лейкоза, миелоцитарного лейкоза, миелоидного гранулоцитарного лейкоза, миеломоноцитарного лейкоза, лейкоза Негели, лейкоза плазматических клеток, множественной миеломы, плазмоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза из клеток Ридера, лейкоза Шиллинга, лейкоза стволовых клеток, сублейкемического лейкоза и недифференцированного клеточного лейкоза.

В данном контексте термин "лимфома" относится к раку, возникающему из клеток иммунного происхождения. Неограничивающие примеры Т- и В-клеточных лимфом включают неходжкинскую лимфому и болезнь Ходжкина, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому - хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому из клеток мантии, В-крупноклеточную лимфому средостения (тимуса), лимфоплазмоцитарную лимфому-макроглобулинемию Вальденстрема, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL)/фолликулярную Т-клеточную лимфому (FTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией (EATL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL) или экстранодальную NK/Т-клеточную лимфому назального типа.

В данном контексте термин "меланома" означает опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, описанных в настоящем документе, включают, например, акрально-лентицинозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиго, злокачественную меланому, узловую меланому, подногтевую меланому и меланому поверхностного распространения.

В данном контексте термин "нитро" представляет $-NO_2$ группу.

В данном контексте термин "оксо" представляет двухвалентный атом кислорода (например, структура оксо может быть продемонстрирована как =O).

В данном контексте термин "Ph" представляет фенил.

В данном контексте термин "фармацевтическая композиция" представляет композицию, содержащую описанное в данном документе соединение, составленное с фармацевтически приемлемым эксципиентом и производимое или продаваемое с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтической схемы для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в единичной лекарственной форме (например, таблетке, капсуле, капсуловидной таблетке, желатиновой капсуле или сиропе); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего механических включений, и в виде системы растворителей, пригодных для внутривенного применения); или в любом другом составе, описанном в данном документе.

Термины "фармацевтически приемлемый эксципиент" или "фармацевтически приемлемый носитель" применяются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к любому ингредиенту, отличному от описанных в данном документе соединений (например, носителю, способному суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему свойствами быть нетоксичным и не вызывать воспаление у пациента. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, пигменты (красители), смягчители, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, глиданты (усилители сыпучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители или гидратационную воду. Примеры эксципиентов включают, но не ограничиваются этим: бутилированный гидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кросскармелозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирро-

лидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий-гликолят крахмала, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" представляет те соли, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и соответствуют рациональному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 и в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или по отдельности путем введения группы свободного основания в реакцию с пригодной органической кислотой. Репрезентативные кислотнo-аддитивные соли включают уксусную кислоту, адипинат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензолсульфоновую кислоту, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валератные соли и тому подобное. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, включая, помимо прочего, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобное.

В данном контексте термин "предзлокачественный" или "предраковый" относится к состоянию, которое не является злокачественным, но может стать злокачественным. Неограничивающие примеры предраковых состояний включают миелодиспластический синдром, полипы в толстой кишке, актинический кератоз кожи, дисплазию шейки матки, метаплазию легкого и лейкоплакию.

В данном контексте термин "защитная группа" представляет группу, предназначенную для защиты гидрокси, amino или карбонила от участия в одной или большем количестве нежелательных реакций во время химического синтеза. В данном контексте термин "О-защитная группа" представляет группу, предназначенную для защиты гидрокси или карбонильной группы от участия в одной или большем количестве нежелательных реакций во время химического синтеза. В данном контексте термин "N-защитная группа" представляет группу, предназначенную для защиты азотсодержащей (например, amino, амидо, гетероциклической N-N или гидразиновой) группы от участия в одной или большем количестве нежелательных реакций во время химического синтеза. Обычно применяемые О- и N-защитные группы раскрыты в публикации Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), которая включена в данный документ посредством ссылки. Примеры О- и N-защитных групп включают алканоил, арилоил или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, трет-бутилдиметилсилил, три-изопропилсилилоксиметил, 4,4'-диметокситилметил, изобутирил, феноксиацетил, 4-изопропилпехеноксиацетил, диметилформамидино и 4-нитробензоил.

Примеры О-защитных групп для защиты карбонил-содержащих групп включают, но не ограничиваются этим: ацетали, ацилалли, 1,3-дитианы, 1,3-диоксаны, 1,3-диоксоланы и 1,3-дитиоланы.

Другие О-защитные группы включают, но не ограничиваются этим: замещенные алкиловые, ариловые и арилалкиловые эфиры (например, тритил; метилтиометил; метоксиметил; бензилоксиметил; силилоксиметил; 2,2,2-трихлорэтоксиметил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; этоксиэтил; 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил; 2-триметилсилилэтил; трет-бутиловый эфир; п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-метоксибензил и нитробензил); силиловые эфиры (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диметилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трибензилсилил, трифенилсилил и дифенилметилсилил); карбонаты (например, метил, метоксиметил, 9-флуоренилметил; этил; 2,2,2-трихлорэтил; 2-(триметилсилил)этил; винил, аллил, нитрофенил; бензил; метоксибензил; 3,4-диметоксибензил и нитробензил).

Другие N-защитные группы включают, помимо прочего, хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин, фенилаланин и тому подобное; сульфонилодержащие группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и тому подобное; карбаматообразующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтокси-

карбонил, α,α -диметил-3,5 диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2,-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и подобные, арилалкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, трифенилметил, бензилоксиметил и тому подобное, силалалкилацетальные группы, такие как [2-(триметилсилил)этокси]метил и силильные группы, такие как триметилсилил и тому подобное. Пригодными N-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, диметоксибензил, [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM), тетрагидропиранил (ТНР), трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин "таутомер" относится к структурным изомерам, которые легко превращаются друг в друга, часто за счет перемещения протона. Таутомеры представляют собой отдельные химические соединения, которые можно идентифицировать по различным спектроскопическим характеристикам, но, как правило, их нельзя выделить по отдельности. Неограничивающие примеры таутомеров включают кетон-енол, енамин-имин, амид-имидиновую кислоту, нитрозо-оксим, кетен-инол и аминокислоту - карбоксилат амония.

Термин "саркома" обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, встроенных в фибриллярное или гомогенное вещество. Неограничивающие примеры сарком, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленных в настоящем документе, включают, например, саркому, выбранную из группы, состоящей из хондросаркомы, фибросаркомы, лимфосаркомы, меланосаркомы, миксосаркомы, остеосаркомы, саркомы Абернети, адипозной саркомы, липосаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, амелобластной саркомы, ботриоидной саркомы, хлоромной саркомы, хориокарциномы, эмбриональной саркомы, опухолевой саркомы Вильмса, саркомы эндометрия, стромальной саркомы, саркомы Юинга, фасциальной саркомы, фибробластической саркомы, гигантоклеточной саркомы, гранулоцитарной саркомы, саркомы Ходжкина, идиопатической множественной пигментной геморрагической саркомы, иммунобластной саркомы В-клеток, иммунобластной саркомы Т-клеток, саркомы Дженсена, саркомы Капоши, саркомы из клеток Купфера, ангиосаркомы, лейкосаркомы, злокачественной мезенхимомной саркомы, паростальной саркомы, ретикулоцитарной саркомы, саркомы Рауса, сероцистической саркомы, синовиальной саркомы и телеангиэктатической саркомы.

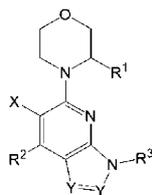
В данном контексте термин "субъект" представляет человека или животного, не являющегося человеком (например, млекопитающее), которое страдает от или находится в группе риска заболеть или патологического состояния, что определено квалифицированным специалистом (например, врачом или практикующей медсестрой) с помощью известных в данной области лабораторных исследований образцов от субъекта или без них. Предпочтительно, субъектом является человек. Неограничивающие примеры заболеваний и состояний включают заболевания с симптомом гиперпролиферации клеток, например, рак.

В контексте данного документа "лечение" и "лечащий" относится к консервативному лечению субъекта с целью улучшения, облегчения, стабилизации, предупреждения или излечения заболевания или состояния. Данный термин включает активное лечение (лечение, направленное на улучшение заболевания или состояния); этиотропное лечение (лечение, направленное на причину связанного заболевания или состояния); паллиативное лечение (лечение, разработанное для облегчения симптомов заболевания или состояния); превентивное лечение (лечение, направленное на сведение к минимуму или частичное или полное ингибирование развития связанного заболевания или состояния); и поддерживающее лечение (лечение, применяемое для дополнения другой терапией).

Подробное описание сущности изобретения

В целом, в настоящем изобретении представлены соединения, фармацевтические композиции, содержащие их, способы получения соединений, и способы применения. Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой ингибиторы АТР-киназы. Данные соединения можно применять для ингибирования АТР-киназы в клетке, например, клетке субъекта. Субъекту может потребоваться лечение заболевания или состояния, например, заболевания или состояния с симптомом гиперпролиферации клеток, например, рак. Активность ингибирования АТР-киназы соединений, раскрытых в данном документе, подходит для лечения субъекта, нуждающегося в лечении рака. Неограничивающие примеры видов рака, которые можно лечить с использованием описанных в данном документе соединений, приведены в Foote et al., *J. Med. Chem.*, 61:9889-9907, 2018; Wengner et al., *Mol. Cancer Ther.*, doi:10.1158/1535-7163.MCT-19-0019; and Dillon and Harrington, "Targeting ATR for Cancer Therapy: ATR-Targeted Drug Candidates" в *Targeting the DNA Damage Response for Anti-Cancer Therapy*, Eds.: Pollard and Curtin; Humana Press, Cham (2018), pp. 99-127.

В настоящем изобретении представлено соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

----- представляет собой двойную связь и каждый Y независимо представляет собой N или CR⁴;

или

----- представляет собой одинарную связь и каждый Y независимо представляет собой NR^Y, карбонил, или C(R^Y)₂; где каждый R^Y независимо представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил;

R¹ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₆ алкил или H;

R² необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

R³ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₉ гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵, вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил;

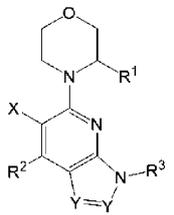
R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

Q необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉ гетероциклен, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый Y независимо представляет собой N или CR⁴;

R¹ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₆ алкил или H;

R² необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

R³ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₉ гетероарил или необязательно замещенный

C₁₋₉гетероарилC₁₋₆алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆алкинил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арилC₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵, вместе с атомом, к которому они прикреплены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉гетероциклила;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀арил;

R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, -N(R⁶)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещен алкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉гетероциклила;

Q необязательно представляет собой замещенный C₂₋₉гетероциклилен, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарилен или необязательно замещенный C₆₋₁₀арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (II), (I), или (I-b)

каждый Y независимо представляет собой N или CR⁴;

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₆алкил;

R² необязательно представляет собой замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉гетероциклил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил C₁₋₆алкил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂ или -SO₂R^{5A};

R³ необязательно представляет собой замещенный C₁₋₉гетероарил;

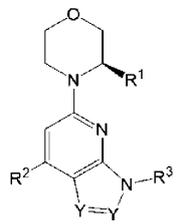
каждый R⁴ независимо представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₆алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил, необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил или -SO₂R^{5A}, где каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил или необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил; или оба R⁵, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉гетероциклила;

каждый R^{5A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил или необязательно замещенный C₃₋₈циклоалкил и

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арилC₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀арил или необязательно замещенный C₁₋₉гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием необязательно замещенного C₂₋₉гетероциклила.

Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (I-a)

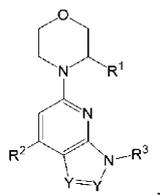


(I-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где Y, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как описано для формулы (I).

Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (I-b)

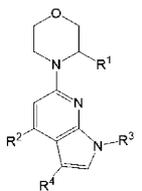
047254



(I-b)

или его фармацевтически приемлемую соль, где Y, R¹, R², R³, и R⁴ являются такими, как описано для формулы (I).

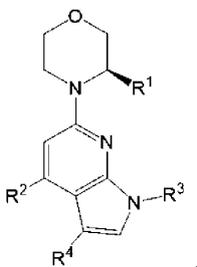
Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (IA)



(IA)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как описано для формулы (I).

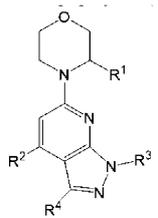
Соединение формулы (IA) может представлять собой, например, соединение формулы (IA-a)



(IA-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как описано для формулы (I).

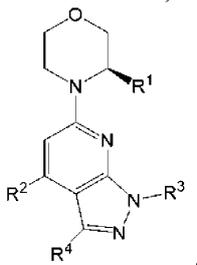
Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (IB)



(IB)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как описано для формулы (I).

Соединение формулы (IB) может представлять собой, например, соединение формулы (IB-a)

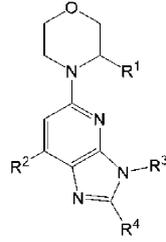


(IB-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как описано для формулы (I).

Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение форму-

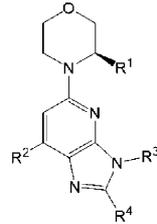
лы (IC)



(IC)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано для формулы (I).

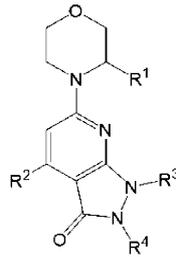
Соединение формулы (IC) может представлять собой, например, соединение формулы (IC-a)



(IC-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано для формулы (I).

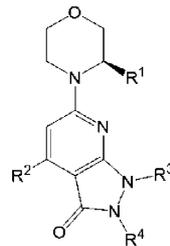
Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (ID)



(ID)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано для формулы (I).

Соединение формулы (ID) может представлять собой, например, соединение формулы (ID-a)

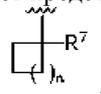


(ID-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано для формулы (I).

Предпочтительно R^1 представляет собой метил.

В соединениях по настоящему изобретению R^2 может представлять собой, например, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил. Например, R^2 может представлять собой группу формулы (A)



(A)

где

n равен 0, 1, 2 или 3 и

R^7 представляет собой водород, алкилсульфонил, циано, $-CON(R^A)_2$, $-SON(R^A)_2$, необязательно за-

мещенный C₁₋₉гетероарил, гидроксид или алкоксид, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C₂₋₉гетероцикла.

В соединении по настоящему изобретению R² могут представлять собой, например, необязательно замещенный C₁₋₆алкил (например, необязательно замещенный третичный C₃₋₆алкил. Например, R² может представлять собой группу формулы (B)

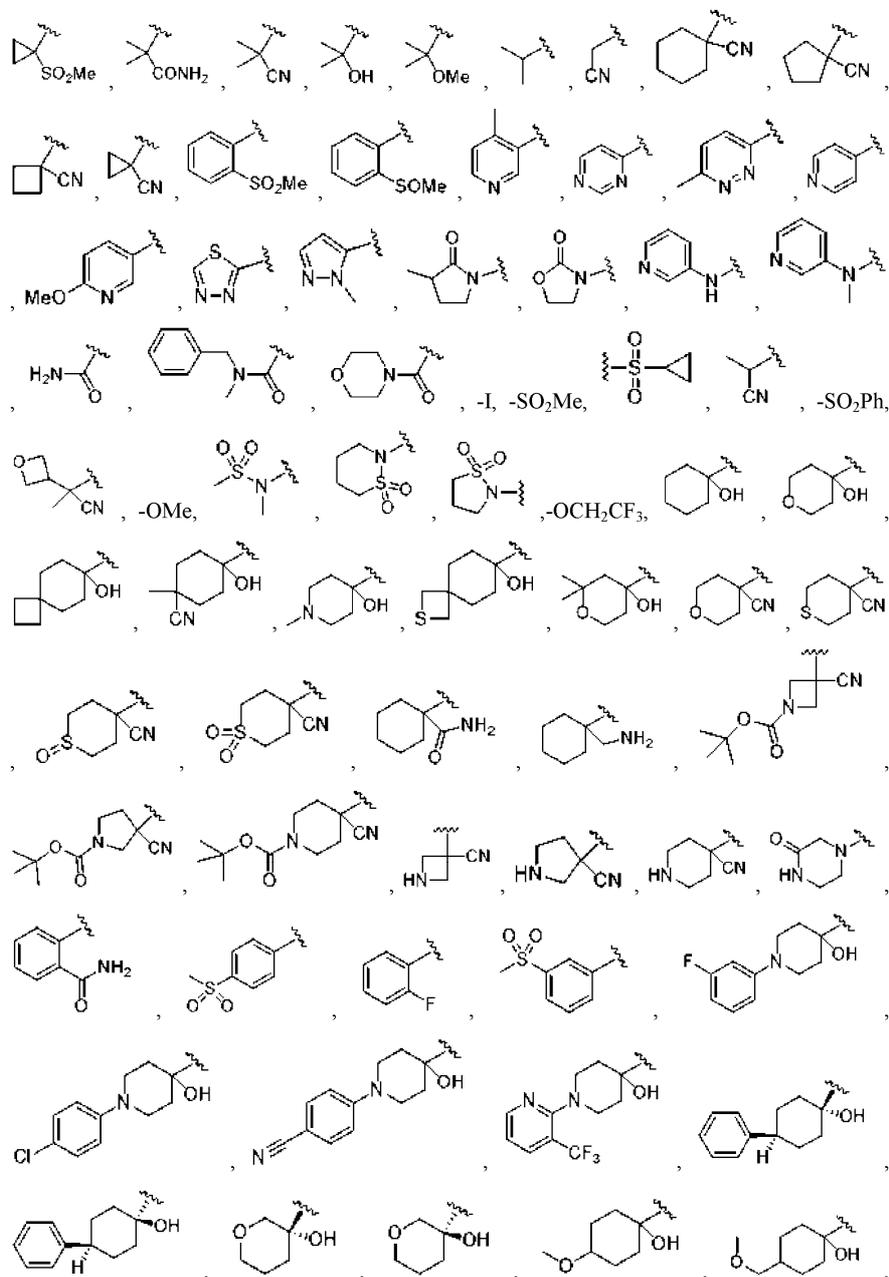


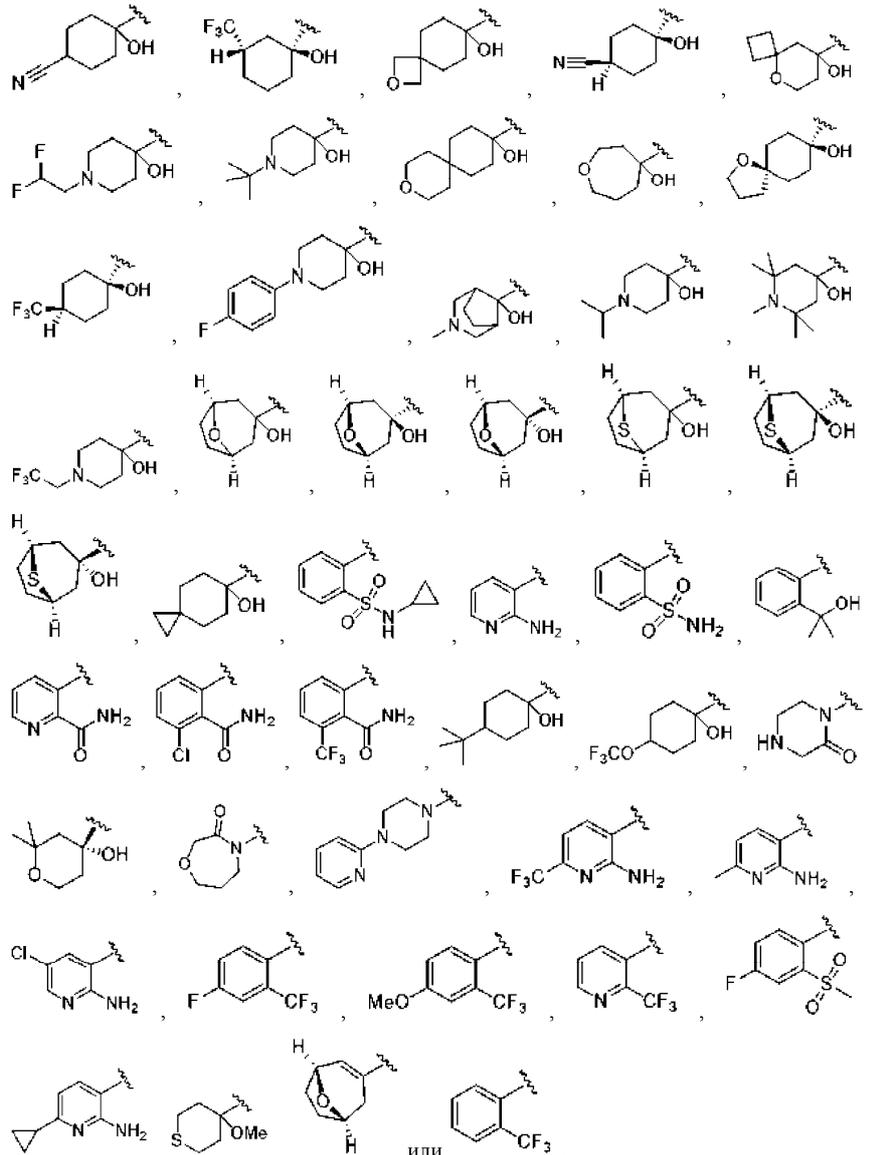
(B)

где R⁷ представляет собой водород, алкилсульфонил, циано, -CON(R^A)₂, -SON(R^A)₂, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, гидроксид или алкоксид, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил; или оба R^A, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием C₂₋₉гетероцикла.

В соединениях по настоящему изобретению R² может представлять собой, например, необязательно замещенный неароматический C₂₋₉гетероцикл.

В соединениях по настоящему изобретению R² может представлять собой, например





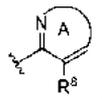
В соединениях по настоящему изобретению R^3 может представлять собой, например, необязательно замещенный моноциклический C_{1-9} гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота (например, два атома азота). Например, R^3 может представлять собой группу формулы (C)



(C)

где A необязательно представляет собой замещенное моноциклическое C_{1-9} гетероарильное кольцо.

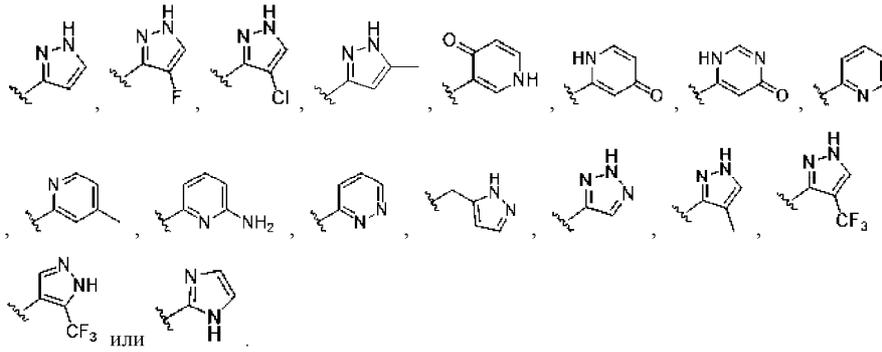
В некоторых соединениях по настоящему изобретению A может представлять собой, например, группу формулы (C1)



(C1)

где R^8 представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

В соединениях по настоящему изобретению R^3 может представлять собой, например



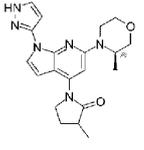
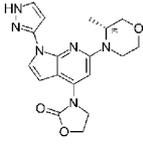
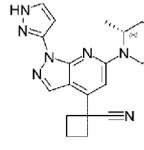
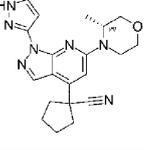
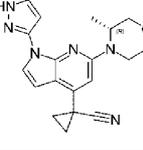
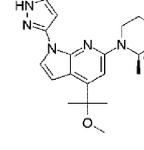
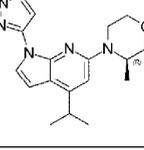
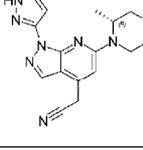
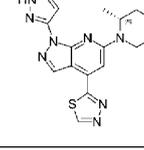
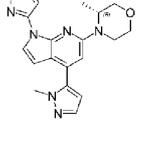
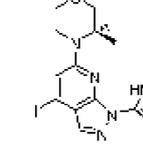
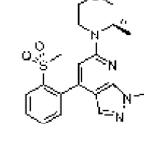
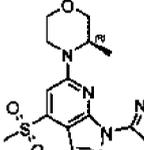
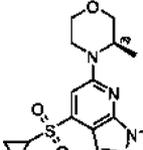
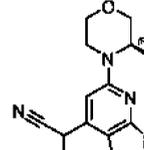
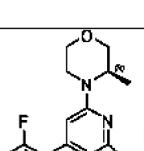
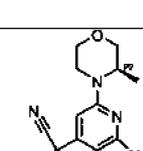
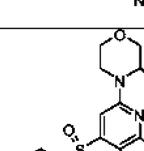
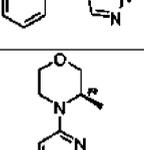
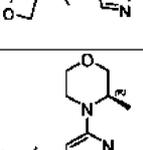
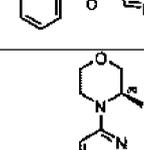
В соединениях по настоящему изобретению R^3 может представлять собой, например

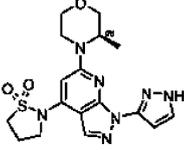
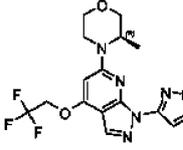
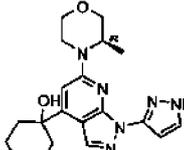
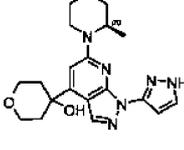
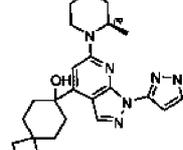
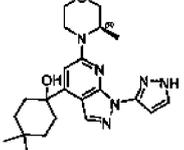
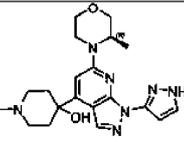
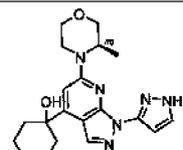
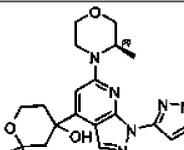
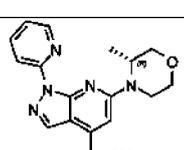
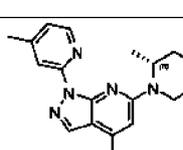
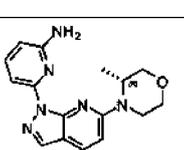
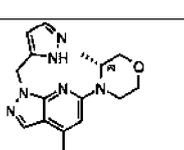
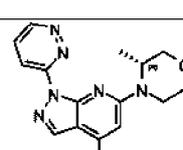
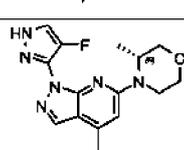
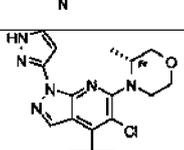
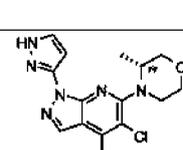
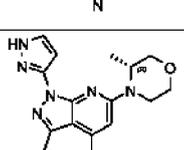
В соединениях по настоящему изобретению R^4 может представлять собой, например, водород.

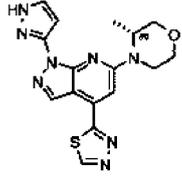
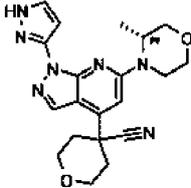
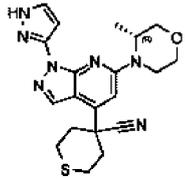
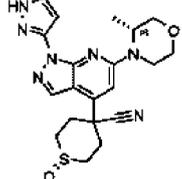
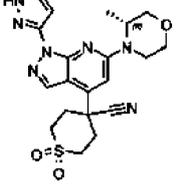
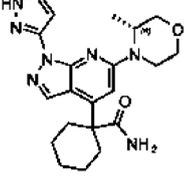
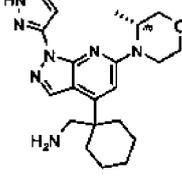
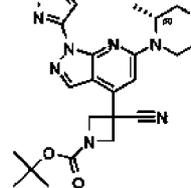
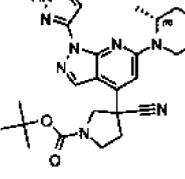
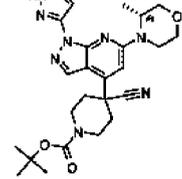
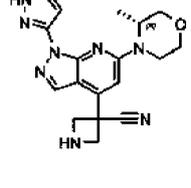
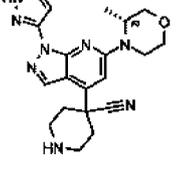
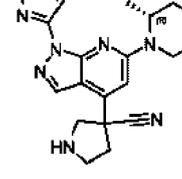
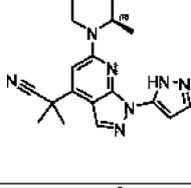
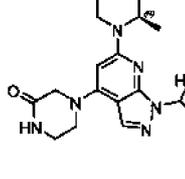
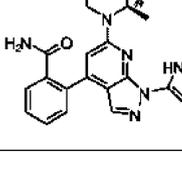
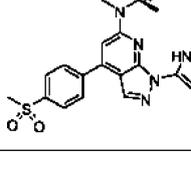
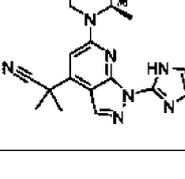
Соединение по настоящему изобретению может представлять собой, например, соединение, приведенное ниже в табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

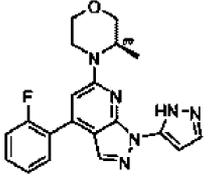
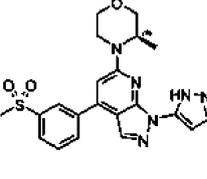
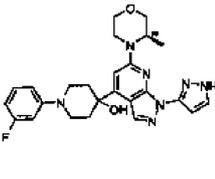
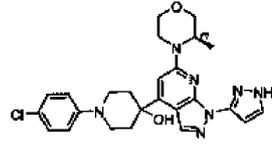
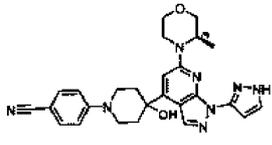
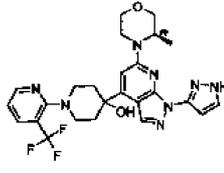
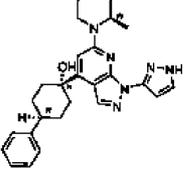
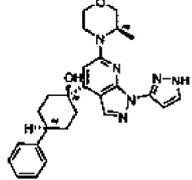
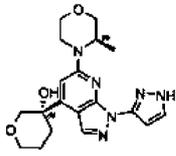
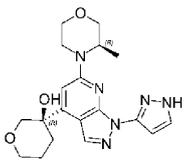
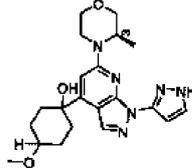
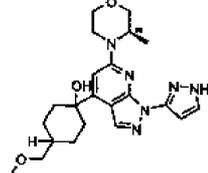
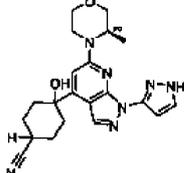
Таблица 1

1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12
13	14	15
16	17	18
19	20	21
22	23	24

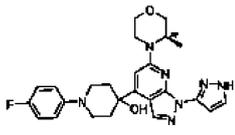
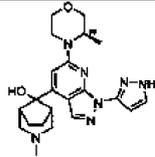
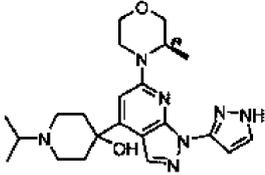
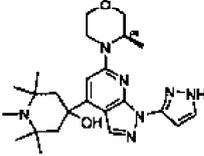
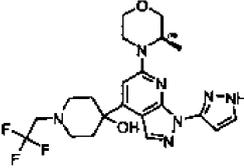
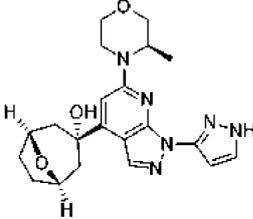
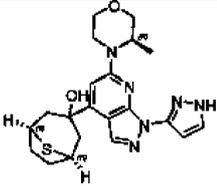
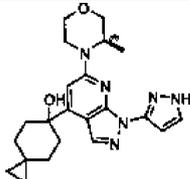
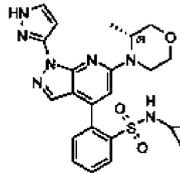
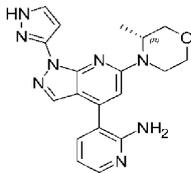
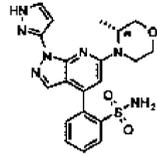
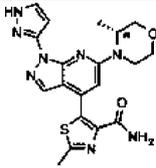
2 5 	2 6 	2 7 
2 8 	2 9 	3 0 
3 1 	3 2 	3 3 
3 4 	4 2 	4 3 
4 4 	4 5 	4 7 
4 8 	4 9 	5 0 
5 1 	5 2 	5 3 

<p>5 4</p> 	<p>5 5</p> 	<p>5 6</p> 
<p>5 7</p> 	<p>5 8</p> 	<p>5 9</p> 
<p>6 0</p> 	<p>6 1</p> 	<p>6 2</p> 
<p>6 3</p> 	<p>6 4</p> 	<p>6 5</p> 
<p>6 6</p> 	<p>6 7</p> 	<p>6 8</p> 
<p>6 9</p> 	<p>7 0</p> 	<p>7 1</p> 

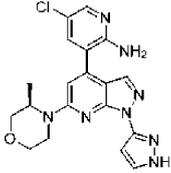
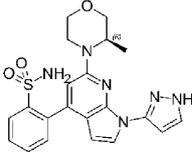
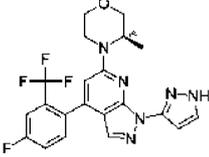
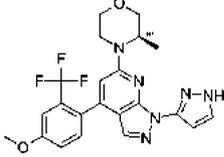
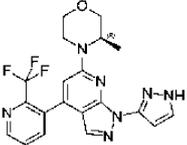
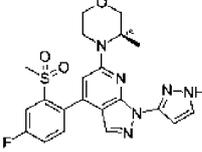
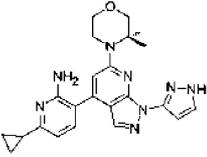
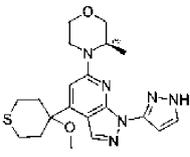
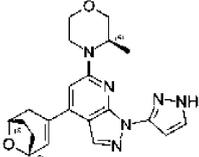
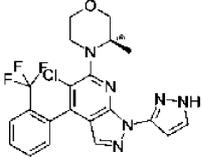
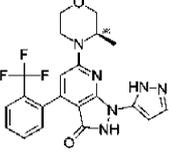
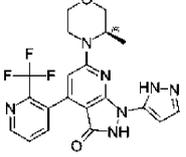
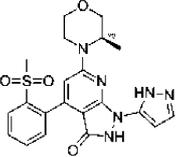
7 2		7 3		7 4	
7 5		7 6		7 7	
7 8		7 9		8 0	
8 1		8 2		8 3	
8 4		8 6		8 7	
8 8		8 9		9 0	

<p>9 1</p> 	<p>9 2</p> 	<p>9 3</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	
<p>96</p> 	<p>97</p> 	
<p>98</p> 	<p>99</p> 	
<p>100</p> 	<p>101</p> 	
<p>102</p> 	<p>103</p> 	

104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
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	

<p>140</p> 	<p>141</p> 
<p>142</p> 	<p>143</p> 
<p>144</p> 	<p>145</p> 
<p>146</p> 	<p>147</p> 
<p>148</p> 	<p>149</p> 
<p>150</p> 	<p>151</p> 
<p>152</p> 	

Настоящее изобретение включает (при наличии) отдельные диастереомеры, энантиомеры, эпимеры и атропизомеры соединений, раскрытых в данном документе, и смеси их диастереомеров и/или энантиомеров, включая рацемические смеси. Несмотря на то, что предпочтительны конкретные стереохимиче-

ские структуры, раскрытые в данном документе, другие стереоизомеры, в том числе диастереомеры, энантиомеры, эпимеры, атропизомеры и их смеси могут применяться в лечении опосредованных АТФ заболеваний. Могут применяться неактивные или менее активные диастереоизомеры и энантиомеры, например, для научных исследований, касающихся рецептора и механизма активации.

Следует понимать, что определенные молекулы могут существовать в нескольких таутомерных формах. Настоящее изобретение включает все таутомеры, несмотря на то, что только один таутомер может быть указан в примерах.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений и фармацевтические композиции, включающие соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Соединения особенно пригодны, например, при определенных видах рака и для замедления прогрессирования рака после его развития у пациента.

Соединения, раскрытые в данном документе, можно применять в фармацевтических композициях, включающих (а) соединение(я) или их фармацевтически приемлемые соли и (b) фармацевтически приемлемый носитель. Соединения можно применять в фармацевтических композициях, которые включают один или более других активных фармацевтических ингредиентов. Соединения также можно применять в фармацевтических композициях, в которых соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль является единственным активным ингредиентом.

Оптические изомеры - диастереомеры - геометрические изомеры - таутомеры

Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать, например, один или более стерео-генных центров и могут возникать в виде рацематов, рацемических смесей, одинарных энантиомеров, отдельных диастереомеров и смесей диастереомеров и/или энантиомеров. Настоящее изобретение включает все такие изомерные формы соединений, раскрытых в данном документе. Предусмотрено, что все возможные стереоизомеры (например, энантиомеры и/или диастереомеры) в смесях и в виде чистых или частично очищенных соединений включены в объем настоящего изобретения (т.е., все возможные комбинации стерео-генных центров в виду чистых соединений или в смесях).

Некоторые соединения, описанные в данном документе, могут содержать связи с затрудненным вращением, так что два отдельных ротомера, или атропизомера, могут быть разделены и, как обнаружено, обладают различной биологической активностью, которая может быть преимущественной. Предусмотрено, что все возможные атропизомеры включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения, описанные в данном документе, могут содержать олефиновые двойные связи и, если не указано иное, предназначены для включения геометрические изомеры как E, так и Z.

Некоторые соединения, описанные в данном документе, могут существовать с различными точками прикрепления водорода, называемыми таутомерами. Примером является кетон и его энольная форма, известные как кето-энольные таутомеры. Отдельные таутомеры, а также их смеси, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, раскрытые в данном документе, с одним или более асимметричных центров могут быть разделены на диастереоизомеры, энантиомеры и т.п. посредством способов, хорошо известных в данной области.

В качестве альтернативы, энантиомеры и другие соединения с хиральными центрами могут быть синтезированы посредством стереоспецифического синтеза с использованием оптически чистого сырья и/или реагентов с известной конфигурацией.

Метаболиты - пролекарства

Настоящее изобретение включает терапевтически активные метаболиты, причем метаболиты сами по себе входят в объем формулы изобретения. Настоящее изобретение также включает пролекарства, которые представляют собой соединения, которые преобразуются в заявленные соединения при их введении пациенту или после их введения пациенту. Заявленные химические структуры по настоящей заявке в некоторых случаях могут сами по себе представлять собой пролекарства.

Обогащенные изотопами производные

Настоящее изобретение включает молекулы, которые были обогащены изотопами в одном или более положениях в молекуле. Таким образом, соединения, обогащенные дейтерием, входят в объем формулы изобретения.

Способы получения соединения по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, известных в данной области и описанных в данном документе.

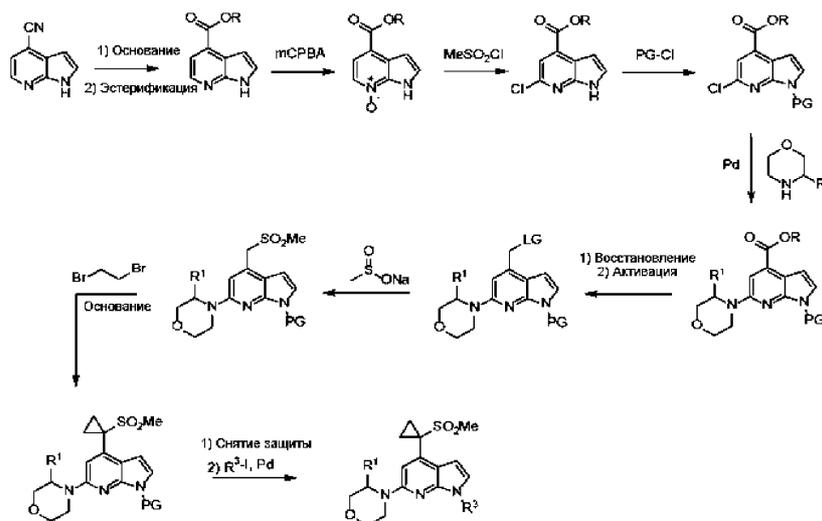
Способ А.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как показано на схеме А и описано в данном документе. Коммерчески доступный 4-циано-7-азаиндол может быть гидролизован до кислоты и эстерифицирован в стандартных условиях.

Стереоспецифическое хлорирование 6-положения может быть достигнуто посредством 7-азакисления окислителем, например, mCPBA, с последующим хлорированием мезилхлоридом. Индольный азот может быть защищен подходящей защитной группой (PG), например SEM или THP. 6-Хлор может быть замещен подходящим образом замещенным морфолином в условиях S_NAr , который может необяза-

тельно быть катализирован палладием(0) или медью(I). Затем сложный эфир может быть дериватизирован посредством восстановления до спирта подходящим восстановителем, например, LiBH_4 или DIBAL-H, активированным посредством образования мезилатной или йод-группы и замещенным метансульфинатом натрия с образованием метилсульфона. Циклопропанирование в бензильном положении может выполняться с использованием диброметана в присутствии основания и катализатора фазового переноса. Затем удаление защитных групп азаиндола обеспечивает ключевое промежуточное соединение, которое может быть дериватизировано катализированными палладием или медью реакциями сочетания с соответствующим арилоидом или гетероарилоидом ($\text{R}^3\text{-I}$) с образованием соединений по настоящему изобретению. В случае, когда R^3 содержит защитную группу для обеспечения реакции замещения, может потребоваться стадия удаления защитной группы с использованием кислотных, основных и/или фторидных условий с получением соединений по настоящему изобретению.

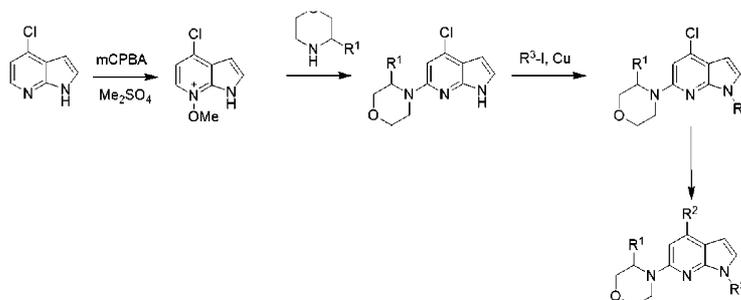
Схема А:



Способ В.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть получены, как показано на схеме В и описано в данном документе. Коммерчески доступный 4-хлор-7-азаиндол может быть активирован для нуклеофильного замещения посредством окисления 7-аза-группы и метилирования диметилсульфатом. Добавление подходящим образом замещенного морфолина по последующим отщеплению метанола *in situ* обеспечивает 6-морфолиноазаиндол. Затем может быть добавлена арильная группа или гетероарильная группа (R^3) путем опосредованной медью реакции арирования. В зависимости от природы гетероарильной группы, может потребоваться наличие защитной группы до данной реакции сочетания. 4-хлор-группа может быть дериватизирована несколькими различными способами с обеспечением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованную палладием или медью реакцию сочетания можно применять для установки арильной или гетероарильной группы в положении R^2 . В качестве альтернативы, если R^2 представляет собой замещенный амин, замещение хлорида может возникать в условиях $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ или в условиях сочетания Бухвальда. Также для замещения 4-хлор-группы можно применять сульфид, который может быть необязательно окислен с образованием сульфона. В случае, если R^3 содержит защитную группу, может потребоваться стадия удаления защитной группы с использованием кислотных, основных и/или фторидных условий с получением соединений по настоящему изобретению.

Схема В:

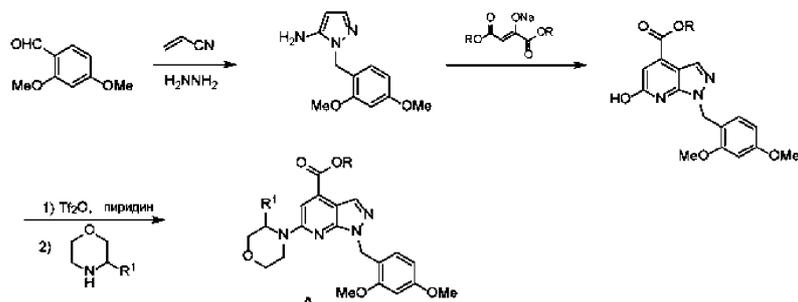


Способ С.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены из ключевого промежуточного соединения А, которое может быть получено, как показано на схеме С и описано в данном документе. Защищенный 5-аминопиразол может быть получен посредством конденсации соответствующего альдегида с гидратом гидразина и акрилонитрилом. Затем конденсация с диалкилоксалоацетатной солью в кипящей

уксусной кислоте обеспечивает замещенный азаиндазол. Активация гидроксильной группы с трифлатным ангидридом с последующим нуклеофильным замещением с производным морфолина образует ключевое промежуточное соединение А.

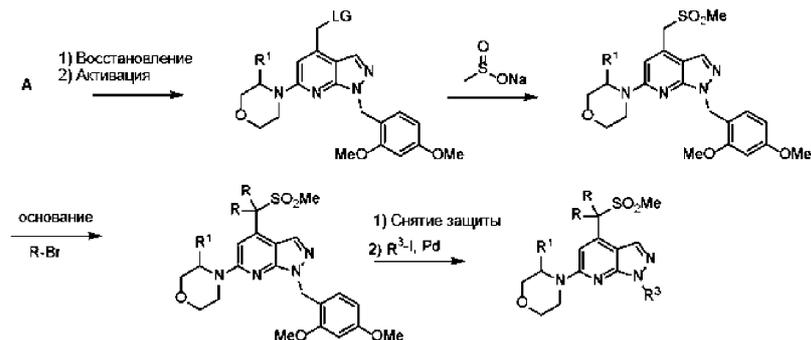
Схема С:



Способ D.

Промежуточное соединение А может быть преобразовано в соединения по настоящему изобретению посредством преобразования сложного алкилового эфира в группу, как показано в схеме D и описано в данном документе. Например, обработка промежуточного соединения А восстанавливающей группой, например, DIBAL-H, LiBH₄ или NaBH₄, обеспечивает первичный спирт, который может быть активирован реагентом, например, MsCl или TsCl. Замещение уходящей группы алкилсульфонатом обеспечивает бензилсульфон, который может быть алкилирован в основных условиях алкилгалогенидом. Затем удаление защитных групп и арилирование, как описано в способе А, обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

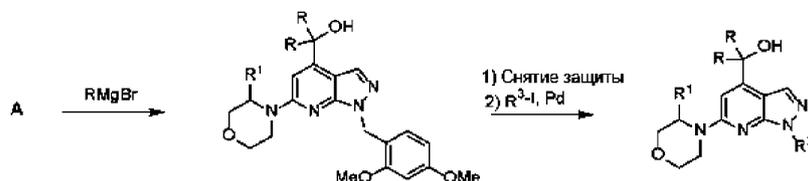
Схема D:



Способ E.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено из промежуточного соединения А, как показано на схеме E и описано в данном документе. Промежуточное соединение А можно обрабатывать алкилирующим средством, таким как метилмагния бромид для преобразования алкилэфирной группы в третичный спирт. С данного материала может быть удалена защитная группа и он может быть арилирован, как описано в способе А, с получением соединений по настоящему изобретению.

Схема E:

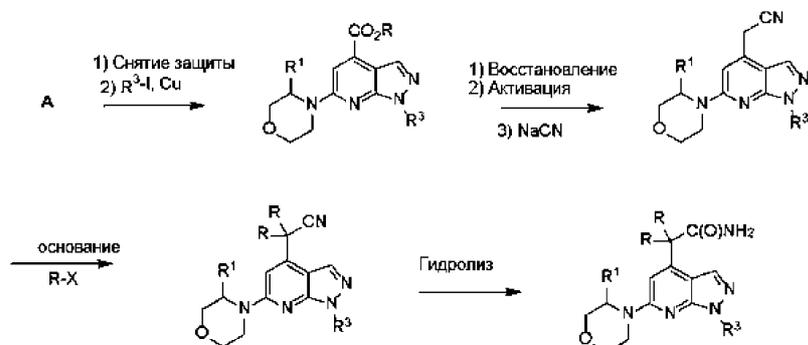


Способ F.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено из промежуточного соединения А, как показано на схеме F и описано в данном документе. С промежуточного соединения А может быть удалена защитная группа в кислотных условиях, затем оно может быть арилировано в катализируемых медью условиях. Затем сложноэфирная группа может быть восстановлена и активирована средством, например, мезилхлоридом или тозилхлоридом, в присутствии литий йодида. Затем замещение цианидом натрия обеспечивает арилацетонитрил - иллюстративное соединение по настоящему изобретению. Соединения данного типа может быть алкилировано алкилгалогенидом в присутствии основания с обеспечением диалкилированного арилацетонитрила, который представляет собой соединение по настоящему изобретению. Если R-X представляет собой дигалогеналкил, образуется соответствующее

циклическое производное с двумя R-группами для 3-7-членного кольца. В качестве альтернативы, первичный спирт может быть связан с цианогидрином в условиях Мицунобу с непосредственным получением нитриловых производных. Нитрил также может быть гидролизован до первичного амида в основных условиях или в присутствии металлического катализатора с получением соединений по настоящему изобретению.

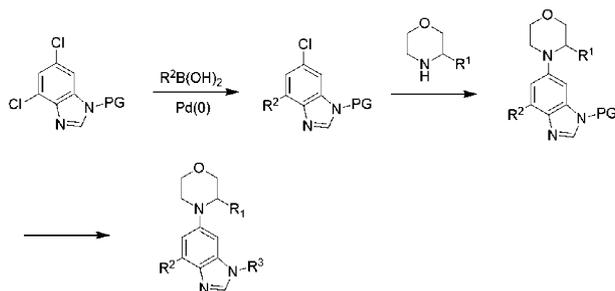
Схема F:



Способ G.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме G и описано в данном документе. Защищенный N-группой 5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин можно обрабатывать арилборной кислотой в условиях катализа палладием для установки соответствующей R² группы. Второй хлорный заместитель может быть замещен подходящим способом замещенным морфолином в условиях S_NAr, который может быть необязательно катализирован палладием(0) или медью(I). Удаление защитной группы с последующим арилированием, как описано в способе A, обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

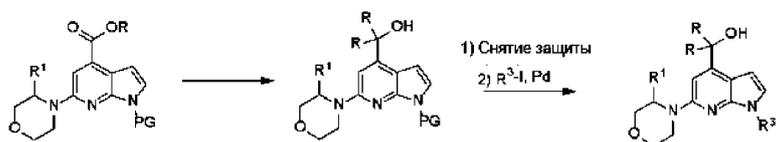
Схема G:



Способ H.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме H и описано в данном документе. К азаиндолу с защитной группой, описанному в способе A, добавляют алкильный реагент Гриньяра с образованием третичного спирта. Удаление защитной группы на азаиндоле с последующим арилированием, как описано в способе A, обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

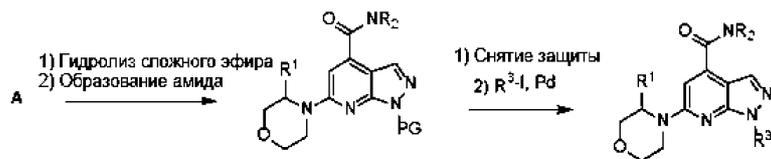
Схема H:



Способ I.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено из промежуточного соединения A, как показано на схеме I и описано в данном документе. Сложный эфир промежуточного соединения A может быть гидролизован до соответствующей кислоты, затем обработан амидом в условиях амидного образования с использованием подходящего реагента для сочетания, например, EDC или HATU. Затем удаление защитных групп азаиндола обеспечивает ключевое промежуточное соединение, которое может быть дериватизировано катализированными палладием или медью реакциями сочетания с соответствующим арилйодидом или гетероарилйодидом (R³-I) с образованием соединений по настоящему изобретению. В случае, когда R³ содержит защитную группу для обеспечения реакции замещения, может потребоваться стадия удаления защитной группы с использованием кислотных, основных и/или фторидных условий с получением соединений по настоящему изобретению.

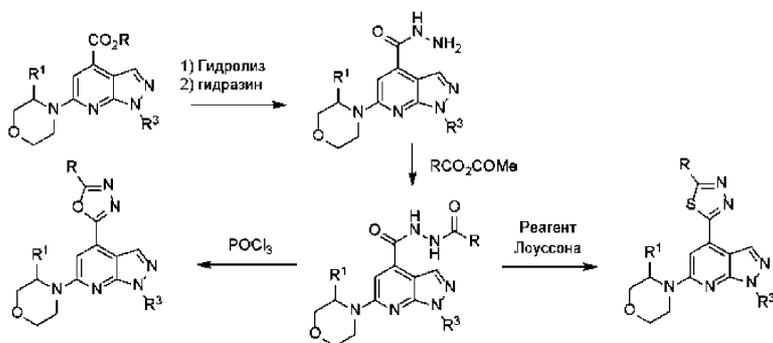
Схема I:



Способ J.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме J и описано в данном документе. Сложноэфирное производное из способа F может быть гидролизовано до соответствующей кислоты в стандартных условиях, например, водного LiOH или NaOH. Эта кислота может быть сопряжена с гидразином с использованием активирующего агента, например, CDI или EDC, с получением гидразина. Он может быть формилирован ($R=H$) или ацилирован ($R=$ алкил, арил) с получением диацилгидразина, который может быть циклизирован с получением соединений по настоящему изобретению. Если циклизацию осуществляют с $POCl_3$, образуется оксадиазол. Если циклизацию осуществляют с реагентом Лоуссона, образуется триадиазол. В случае, если R^3 содержит защитную группу для обеспечения данных реакций циклизации, может потребоваться стадия удаления защитной группы с использованием кислотных, основных и/или фторидных условий с получением соединений по настоящему изобретению.

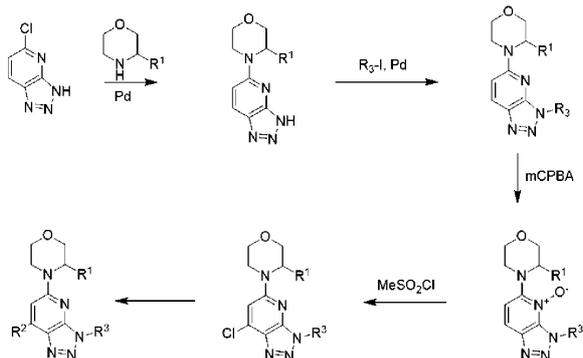
Схема J:



Способ К.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме К и описано в данном документе. 5-хлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин может быть замещен подходящим образом замещенным морфолином в условиях S_NAr , который может необязательно быть катализирован палладием(0) или медью(I). Триазолильный азот может быть дериватизирован посредством катализированных палладием или медью реакций сочетания с соответствующим арилоидом или гетероарилоидом (R^3-I) для установки соответствующей R^3 группы. Стереоспецифическое хлорирование 7-положения может быть достигнуто посредством 3-аза-окисления окислителем, например mCPBA, с последующим хлорированием мезилхлоридом. 7-хлор-группа может быть дериватизирована несколькими различными способами с обеспечением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованную палладием или медью реакцию сочетания можно применять для установки арильной или гетероарильной группы в положении R^2 . В качестве альтернативы, если R^2 представляет собой замещенный амин, замещение хлорида может возникать в условиях S_NAr или в условиях сочетания Бухвальда. Также для замещения 4-хлор-группы можно применять сульфид, который может быть необязательно окислен с образованием сульфона. В случае, если R^3 содержит защитную группу для обеспечения данных реакций циклизации, может потребоваться стадия удаления защитной группы с использованием кислотных, основных и/или фторидных условий с получением соединений по настоящему изобретению.

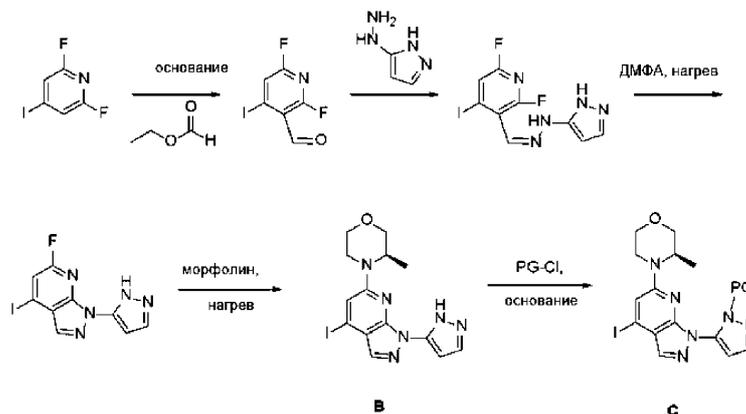
Схема К:



Способ L.

2,6-дифтор-4-йодпиридин может быть формилирован посредством металлирования сильным основанием и удержания подходящим формилирующим средством, таким как этилформиат. Полученный в результате альдегид может быть конденсирован подходящим образом замещенным пиразолгидразином с образованием соответствующего гидразина, который циклизуется до азаиндазола посредством нагревания до высокой температуры. Фторсодержащий заместитель на азаиндазоле может быть замещен подходящим образом замещенным морфолином в условиях S_NAr с получением ключевого промежуточного соединения В. Защита NH пиразола подходящей защитной группой обеспечивает ключевое промежуточное соединение С, как правило, в виде смеси защищенных N-группой региоизомеров.

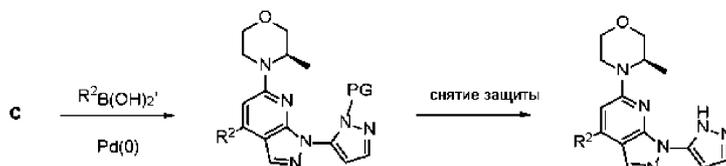
Схема L:



Способ М.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме М и описано в данном документе. Ключевое промежуточное соединение С может быть обработано арилборной кислотой в условиях катализа палладием для установки соответствующей R^2 группы. Удаление защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

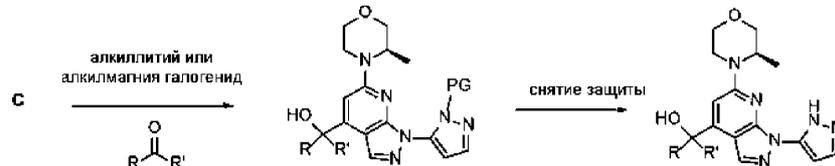
Схема М:



Способ N.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме N и описано в данном документе. Ключевое промежуточное соединение С может быть металлировано алкиллитием или алкилмагни галогенидом с образованием ариллития или арилмагния бромиды, которые можно добавлять к подходящему кетону с образованием производного третичного спирта. В случае, если кетон содержит одно или более положений, обогащенных дейтерием, полученный в результате также будет обогащен изотопом дейтерием. Удаление защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению. В качестве альтернативы, данную химию можно осуществлять без наличия защитной группы с использованием ключевого промежуточного соединения В для непосредственного обеспечения соединений по настоящему изобретению.

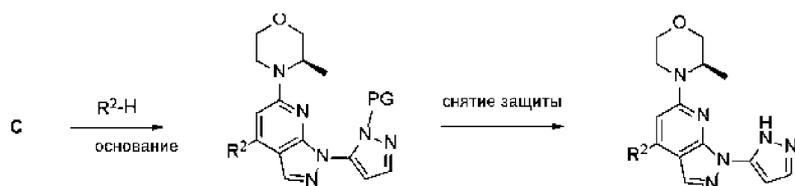
Схема N:



Способ О.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме О и описано в данном документе. Ключевое промежуточное соединение С можно обрабатывать нуклеофилом на основе углерода, азота или серы для замещения йод-группы и установки подходящей R^2 группы. Удаление защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

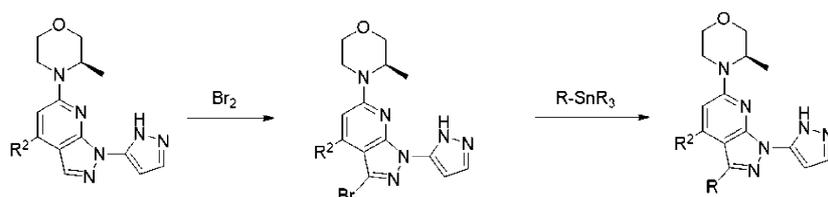
Схема O:



Способ P

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме P и описано в данном документе. Обработка бромлирующим средством может обеспечивать введение атома брома в 3-положение азаиндазольного кольца, обеспечивая соединение по настоящему изобретению. Обработка алкилом, винилом или арилстаннаном в условиях катализа Pd обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

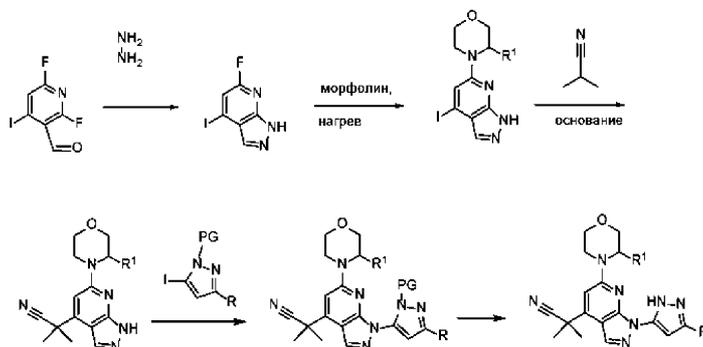
Схема P.



Способ Q.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме Q и описано в данном документе. 2,6-Дифтор-4-йодникотинальдегид может быть циклизован гидразином с образованием 6-фтор-4-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина, который затем можно подвергать реакции в условиях S_NAr с замещенным морфолином. Полученное в результате промежуточное соединение можно подвергать второй реакции в условиях S_NAr с 2-цианопропаном в основных условиях с получением двухзамещенной азаиндазольной кольцевой системы. Сочетание по Ульману на NH азаиндазола с последующим удалением защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

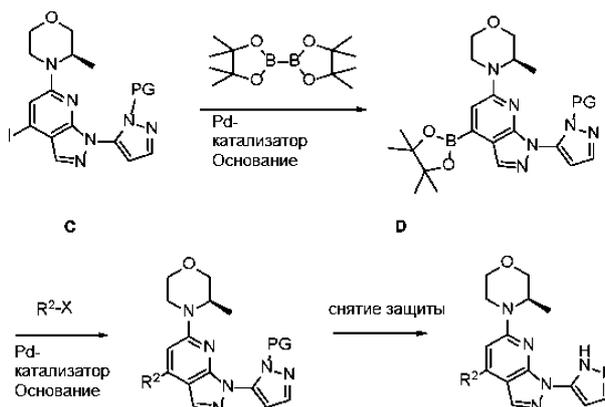
Схема Q:



Способ R.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме R и описано в данном документе. Промежуточное соединение C может быть преобразовано в боронатный реагент посредством обработки бис(пинаколато)диборона, палладиевого катализатора и основания. Затем данный боронат можно обрабатывать арилгалогенидом или трифлатом с палладиевым катализатором для установки соответствующей R^2 группы. Удаление защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

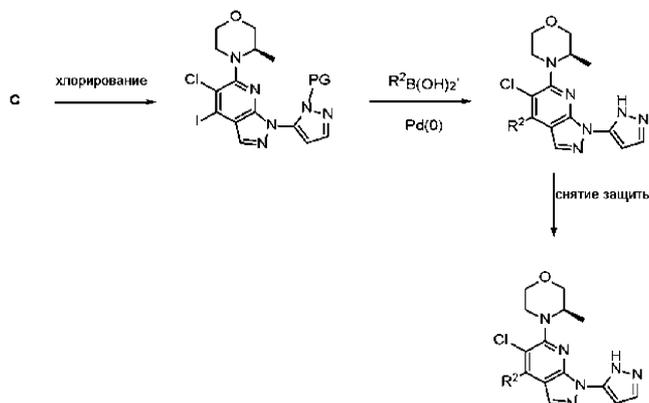
Схема R:



Способ S.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме R и описано в данном документе. Промежуточное соединение C может быть хлорировано в 5-положении. Полученное в результате промежуточное соединение можно обрабатывать арилбороновой кислотой или сложным арилбороновым эфиром с палладиевым катализатором для установки соответствующей R^2 группы. Удаление защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

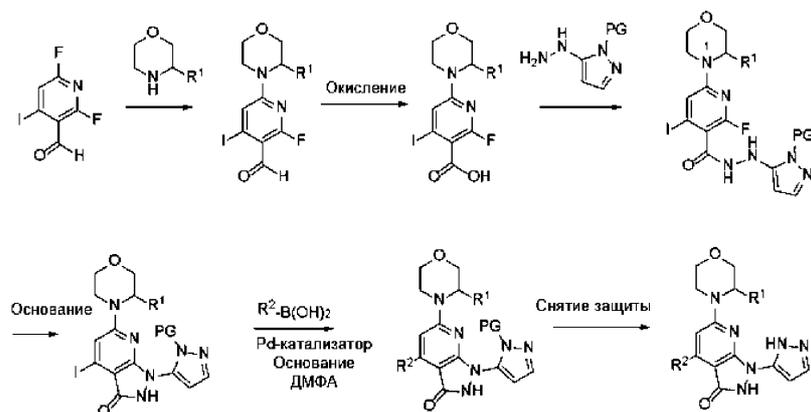
Схема S:



Способ T.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, как показано на схеме T и описано в данном документе. 2,6-дифтор-4-йодпиридин-3-карбоксальдегид может быть обработан замещенным морфолином для селективного замещения 6-фтор-заместителя. Окисление альдегида сопровождается образованием гидразида с соответствующим образом защитного гетероциклического гидразина. Гидразин может быть циклизирован в основных условиях с образованием йодпиразолопиридиновой кольцевой системы. Данное промежуточное соединение может подвергаться последующей реакции в условиях S_NAr с карбонным, кислородным или серным нуклеофилом или его предпочтительно можно обрабатывать арилбороновой кислотой с палладиевым катализатором для установки соответствующей R^2 группы. Последующее удаление защитной группы обеспечивает соединения по настоящему изобретению.

Схема T:



Способы лечения

Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения заболевания или состояния, опосредованного АТР-киназой у субъекта посредством введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Заболевание или состояние могут иметь симптом гиперпролиферации клеток. Например, заболевание или состояние могут представлять собой рак. Рак может представлять собой, например, карциному, саркому, аденокарциному, лимфому, лейкоз или меланому. Рак может представлять собой, например, солидную опухоль.

Неограничивающие примеры видов рака включают рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, множественную миелому, рак головного мозга, глиому, рак легкого, рак слюнной железы, рак желудка, рак эпителия тимуса, рак щитовидной железы, лейкоз, меланому, лимфому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки и рак печени.

Неограничивающие примеры карцином включают медуллярную карциному щитовидной железы, наследственную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденоцистную карциному, аденоидно-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базальноклеточную карциному, базоцеллюлярную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, церебриформную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хорионическую карциному, коллоидную карциному, комедонную карциному, карциному тела, криброзную карциному, карциному *en cuirasse*, карциному кожи, цилиндрическую карциному, карциному цилиндрических клеток, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному *ex ulcere*, фиброзную карциному, желатиноподобную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную карциному, карциному из гигантских клеток, железистую карциному, гранулезно-клеточную карциному, карциному матрикса волос, гематоидную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному клеток Гуртла, гиалиновую карциному, гипернефроидную эмбриональную карциному, раннюю эмбриональную карциному, карциному *in situ*, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, карциному из клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, карциному из чечевицеобразных клеток, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, карциному костного мозга, меланотическую карциному, карциному *molle*, муцинозную карциному, карциному *muciratum*, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоидную карциному, карциному слизистой оболочки, слизистую карциному, миксоматодную карциному, носоглоточную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеонидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, карциному шиповидных клеток, слизееобразующую карциному, почечно-клеточную карциному почки, карциному из резервных клеток, саркоматодную карциному, шейдеровскую карциному, скirroзную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидно-клеточную карциному, веретено-клеточную карциному, губчатую карциному, плоскоклеточную карциному, карциному из плоских клеток, волоконную карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточную карциному, карциному *tuberosum*, туберозную карциному, бородавчатую карциному и ворсинчатую карциному.

Неограничивающие примеры сарком включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абернети, адипозную саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную саркому, ботрионидную саркому, хлоромную саркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухольевую саркому Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную пигментную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Дженсена, саркому Капоши, саркому из клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимомную саркому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, сероцистическую саркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

Неограничивающие примеры лейкозов включают нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, лейкоз бластных клеток, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, кожный лейкоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волокнисто-клеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфолейкоз, лимфосаркома-клеточный лейкоз, лейкоз тучных клеток, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, мо-

ноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарного лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, лейкоз плазматических клеток, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз из клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и недифференцированный клеточный лейкоз.

Неограничивающие примеры меланом включают акральную-лентигозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиго, злокачественную меланому, узловую меланому, подногтевую меланому и меланому поверхностного распространения.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить посредством способа, выбранного из группы, включающей пероральное, сублингвальное, буккальное, чрескожное, внутримонокулярное, внутримышечное, парентеральное, внутривенное, внутриартериальное, внутричерепное, подкожное, интраорбитальное, внутрижелудочковое, интраспинальное, внутрибрюшинное, интраназальное, ингаляционное, внутриопухольное и наружное введение.

Способы по настоящему изобретению могут включать стадию идентификации субъекта как кандидата для терапии ингибитором ATR. Например, субъект может быть идентифицирован как кандидат на терапию ингибитором ATR путем определения: (i) наличия у субъекта рака с дефектами в сигнальном каскаде ATM; (ii) есть ли у субъекта рак, раковые клетки или клетки, экспрессирующие генетические аберрации в генах, управляющих раком, или онкогенах; (iii) наличие у субъекта рака, раковых клеток или клеток с одним или несколькими дефектами в белке или гене, участвующих в репарации эксцизией оснований; (iv) есть ли у субъекта рак с дефектами белка или гена, участвующих в гомологичной рекомбинации; (v) есть ли у субъекта рак с дефектами белка или гена, которые связаны с чувствительностью к ингибиторам ATR или генетическим нарушением ATR; или (vi) есть ли у субъекта рак с генетическими или белковыми характеристиками, которые влияют на чувствительность к ингибиторам ATR.

Описанные соединения, композиции и способы можно применять для лечения субъекта, имеющего рак с аберрацией в сигнальном каскаде ATM. Например, аберрация сигнального каскада ATM может представлять собой, например, измененную экспрессию или активность одного или более из следующих белков/генов, включая без ограничения ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, STP1 и SMC1. Аберрации в передаче сигналов ATM могут быть идентифицированы следующим образом: изменение фосфорилирования CHK2 на 20% или больше может указывать на аберрацию в каскаде передачи сигналов ATM или неспособность клеток останавливаться в фазах G1 и S клеточного цикла в реакция на двухцепочечные разрывы ДНК может указывать на аберрацию в сигнальном каскаде ATM.

Описанные соединения, композиции и способы можно применять для лечения субъекта с раком, раковыми клетками или клетками, имеющими аберрантную экспрессию направляющих раком белков или онкогенов. Например, раковая клетка может иметь генетические аберрации, которые приводят к изменению экспрессии или активности одного или более из следующих белков/генов, включая, но не ограничиваясь этим: KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, MYC, MOS, E2F, CDC25A, CDC4, CDK2, CCNE1, CCNA1, DNAPK, APOBEC3, CDC6 и RB1.

Описанные соединения, композиции и способы можно применять для лечения субъекта с раком, раковыми клетками или клетками с одним или более аберрациями в белке или гене, включенном в эксцизионную репарацию оснований ДНК. Например, аберрация в белке эксцизионной репарации оснований ДНК может представлять собой измененную экспрессию или активность одного или более из следующих белков/генов, включая, но не ограничиваясь этим: UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ДНК-гликозилазы); APE1, APEX2 (AP-эндонуклеазы); LIG1, LIG3 (ДНК-лигазы I и III); XRCC1 (акцессорный белок LIG3); PNK, PNKP (полинуклеотидкиназа и фосфатаза); PARP1, PARP2 (поли(АДФ-рибоза)полимеразы); PolB, PolG (полимеразы); FEN1 (эндонуклеаза) или апраксин.

Описанные соединения, композиции и способы можно применять для лечения субъекта с раком, раковыми клетками или клетками с одной или более аберрациями в белке или гене, вовлеченных в гомологическую рекомбинацию. Например, аберрация в гомологичной рекомбинации может представлять собой измененную экспрессию или активность одного или более из следующих белков/генов, включая, но не ограничиваясь этим: BRCA1, BRCA2, MRE11, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54L, NBN, ATM, H2AX, PALB2, RPA, BRIP1, BARD1, ATR, ATRX, CHK1, CHK2, MDM2, MDM4, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG и FANCL.

Описанные соединения, композиции и способы можно применять для лечения субъекта с раком, раковыми клетками или клетками с одной или более аберрациями в белке или гене, вовлеченному в чувствительность к ингибиторам ATR или генетическом нарушении сигнального пути ATR. Например, аберрация в генах, которые были связаны с чувствительностью к ингибиторам ATR или генетической пертурбацией ATR, может представлять собой измененную экспрессию или активность одного или более из следующих белков/генов, включая, но не ограничиваясь этим: ATR, CHK1, ERCC1, ERCC2, RAD17, RAD1, RAD9A, ERCC4, ATM, FANCE, GCP3, IDH1, PALB2, PMS2, ARID1A, SLX4, MSH4, RRM2, POLA, POLD1, RRM1, WEE1, CLSPN, PGBD5, XRCC1, XRCC3, XRCC5, KDM5D, CDC6, SLFN11, TLK1 и TLK2.

В данной области техники известно множество способов определения того, имеет ли опухоль аберрацию в белке или гене. Например, секвенирование либо продуктов геномной ДНК или мРНК каждого указанного гена (например, UNG, PARP1 или LIG1) можно выполнять на образце опухоли для установления того, присутствуют ли мутации, которые, как ожидается, будут модулировать функцию или экспрессию продукта гена. Помимо мутационной инактивации, опухолевые клетки могут модулировать ген, гиперметилируя его промоторную область, что приводит к снижению экспрессии гена. Чаще всего это оценивается с помощью специфической для метилирования полимеразной цепной реакции (ПНР) для количественного определения уровней метилирования на промоторах эксцизионной репарации оснований ДНК интересующих генов. Анализ метилирования промотора гена репарации ДНК коммерчески доступен.

Уровни экспрессии генов можно оценить посредством прямого количественного определения уровней мРНК и белковых продуктов каждого гена с использованием стандартных методик, например, количественная полимеразная цепная реакция, связанная с обратной транскриптазой (RT-PCR), секвенирование РНК для экспрессии генов, и иммуногистохимия (ИНС) для экспрессии белка. Амплификация или делеция гена, приводящая к абберрантно избыточно или недостаточно экспрессируемым белкам (соответственно), также может быть измерена посредством анализа FISH (флуоресцентной гибридизации *in situ*) с использованием зонда, специфичного для интересующего гена.

Способы, описанные выше (последовательность гена, метилирование промотора, экспрессия мРНК), также можно применять для характеристики статуса (например, экспрессии или мутации) других генов или белков, представляющих интерес, например, онкогенов, повреждающих ДНК, экспрессируемых опухолью или дефектами, в путях репарации ДНК клетки.

Описанные соединения, композиции и способы можно применять для лечения субъекта, страдающего раком с генетическими характеристиками, которые были вовлечены в чувствительность к ингибиторам ATR. В некоторых вариантах осуществления генетическая характеристика представляет собой одно или несколько из следующих: клетки с альтернативным удлинением теломер (ALT), характеризующиеся клеточной трансформацией в отсутствие экспрессии мРНК HTERT и/или ATRX или белка, наличие С-кругов или частично двухцепочечные и круговые внехромосомные теломерные повторы (ECTR), наличие теломер разной длины и положительное окрашивание на наличие ALT-ассоциированного промиелоцитарного лейкоза (PML) ядерных телец (APB).

Существует несколько способов определения характеристик ALT в клетках. Неограничивающие примеры данных способов включают следующие: экспрессия HTERT и ATRX может быть измерена посредством вестерн-блоттинга, иммуногистохимии (ИНС) или анализа экспрессии мРНК (qRT-PCR); присутствие С-кругов можно измерить посредством ПЦР-анализа, наличие теломер различной длины можно измерить посредством анализа рестрикционных фрагментов теломер (TRF), в ходе которого измеряют гетерогенный диапазон длин теломер в популяции клеток с использованием распределения длин концевых рестрикционных фрагментов теломер; и окрашивание на наличие APB можно выполнять с использованием ИНС посредством совместного окрашивания с зондом для теломерной ДНК и белка PML.

Фармацевтические композиции

Соединения, применяемые в способах, описанных в данном документе, предпочтительно составлены в фармацевтические композиции для введения субъектам-людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Как правило, фармацевтические композиции включают соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Определенные фармацевтические композиции могут включать одно или более дополнительных фармацевтически активных средств, описанных в данном документе.

Соединения, описанные в данном документе, также можно применять в форме свободного основания, в форме их солей, цвиттерионов, сольватов или в виде пролекарств, или фармацевтических композиций. Все формы входят в объем настоящего изобретения. Соединения, соли, цвиттерионы, сольваты, пролекарства или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Соединения, используемые в описанных в данном документе способах, можно вводить, например, пероральным, парентеральным, трансбуккальным, сублингвальным, назальным, ректальным путем, с помощью пластыря, насоса или путем трансдермального введения, а фармацевтические композиции составлены соответственно. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутригочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение можно осуществлять посредством непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Для применения в отношении человека соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Таким образом, фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая вспомогательные вещества и вспомогательные ингредиенты, которые облегчают переработку соединения по настоящему

изобретению в препараты, которые можно применять в фармацевтике.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей. При изготовлении фармацевтической композиции по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель, например, в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если наполнитель служит разбавителем, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал (например, физиологический раствор), который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, а также мягких и твердых желатиновых капсул. Как известно в данной области, тип разбавителя может варьировать в зависимости от предполагаемого способа введения. Полученные в результате композиции могут включать дополнительные средства, например, консерванты.

Вспомогательное вещество или носитель подбирают исходя из режима и способа применения. Подходящие фармацевтические композиции, а также фармацевтические принадлежности для использования в фармацевтических составах описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), хорошо известном справочном тексте в данной области и в USP/NF (Фармакопея США и Национальный формуляр). Примерами подходящих вспомогательных веществ являются лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, виды крахмала, аравийская камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, целлюлоза, вода, сироп и метилцеллюлоза. Составы могут дополнительно включать следующее: смазывающие средства, например, тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, например, метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители; и вкусо-ароматические вещества. Другие иллюстративные вспомогательные вещества описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2009).

Данные фармацевтические композиции могут быть получены обычным способом, например, посредством обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или лиофилизации. Известные в данной области способы получения составов можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York. Правильный состав зависит от выбранного способа введения. Состав и получение такой фармацевтической композиции хорошо известны специалистам в области составления фармацевтических композиций. При получении состава активное соединение можно измельчить для получения частиц подходящего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно регулировать посредством измельчения для обеспечения по существу равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Дозировки

Дозировка соединения, применяемого в способах, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, или его фармацевтические композиции, могут варьировать в зависимости от многих факторов, например, фармакодинамических свойств соединения; режима введения; возраста, состояния здоровья и веса получателя; характера и степени симптомов; частоты лечения и типа сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорости выведения соединения животному, подлежащему лечению. Специалист в данной области может определить соответствующую дозировку на основании приведенных выше факторов. Соединения, применяемые в способах, описанных в данном документе, можно вводить первоначально в подходящей дозировке, которую можно скорректировать по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В целом, подходящей суточной дозой соединения по настоящему изобретению будет такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для оказания терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить пациенту в виде одной дозы или более доз. Если вводят несколько доз, дозы могут быть отделены друг от друга, например, на 1-24 ч, 1-7 дней, 1-4 недели или 1-12 месяцев. Соединение можно вводить в соответствии с графиком или соединение можно вводить без предварительно определенного графика. Активное соединение можно вводить, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в сутки, каждый 2-й, 3-й, 4-й, 5-й или 6-й день, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в месяц, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в год. Следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования необходимо корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение композиции.

Несмотря на то, что лечащий врач в конечном итоге определит подходящее количество и режим дозирования, эффективное количество соединения по настоящему изобретению может составлять, например,

общую суточную дозу, например, от 0,05 до 3000 мг любого из соединений, описанных в данном документе. В качестве альтернативы количество дозировки можно рассчитать с использованием массы тела пациента. Такие диапазоны доз могут включать, например, 10-1000 мг (например, 50-800 мг). В некоторых вариантах осуществления вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг соединения.

В способах по настоящему изобретению время, в ходе которого несколько доз соединения по настоящему изобретению вводят пациенту, могут варьировать. Например, в некоторых вариантах осуществления дозы соединений по настоящему изобретению вводят пациенту в течение периода, который составляет 1-7 дней; 1-12 недель или 1-3 месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят пациенту в течение периода, который составляет, например, 4-11 месяцев или 1-30 лет. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят пациенту при появлении симптомов. В любом из данных вариантов осуществления количество вводимого соединения может изменяться в течение периода введения. Если соединение вводит ежедневно, введение может происходить, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в сутки.

Составы

Соединение, идентифицированное как способное лечить любое из состояний, описанных в данном документе, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, можно вводить пациентам или животным с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или наполнителем в стандартной лекарственной форме. Химические соединения для применения в такой терапии могут быть получены и выделены с использованием любого стандартного способа, известного специалистам в области медицинской химии. Обычную фармацевтическую практику можно применять для предоставления подходящих составов или композиции для введения идентифицированного соединения пациентам, страдающим заболеванием или состоянием. Введение можно начинать до появления у пациента симптомов.

Иллюстративные способы введения соединений (например, соединения по настоящему изобретению) или его фармацевтической композиции, применяемый в данном документе, включают пероральное, сублингвальное, буккальное, трансдермальное, внутрикожное, внутримышечное, парентеральное, внутривенное, внутриартериальное, внутричерепное, подкожное, интраорбитальное, внутрижелудочковое, внутриспинальное, внутрибрюшинное, интраназальное, ингаляционное и местное введение. Соединения предпочтительно вводят с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические составы соединений, описанных в данном документе, составленные для лечения расстройств, описанных в данном документе, также являются частью настоящего изобретения.

Составы для перорального введения

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем изобретении, включают композиции составленные для перорального введения ("пероральные дозированные формы"), пероральные дозированные формы могут быть представлены, например, в форме таблеток, капсул, жидкого раствора или суспензии, порошка, жидких или твердых кристаллов, которые содержат активные ингредиенты в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Данные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители или наполнители (например, сахарозу, сорбит, сахар, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, виды крахмала, включая картофельный крахмал, карбонат кальция, хлорид натрия, лактоза, фосфат кальция, сульфат кальция или фосфат натрия); гранулирующие и дезинтегрирующие средства (например, производные целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу, виды крахмала, включая картофельный крахмал, кроскармеллозу натрия, альгинаты или альгиновую кислоту); связующие средства (например, сахарозу, глюкозу, сорбит, аравийскую камедь, альгиновую кислоту, альгинат натрия, желатин, крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, силикат магния-алюминия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль); и смазывающие средства, вещества, способствующие скольжению, и антиадгезивы (например, стеарат магния, стеарат цинка, стеариновую кислоту, диоксид кремния, водородные растительные масла или тальк). Другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами могут быть красители, ароматизаторы, пластификаторы, увлажнители, буферные вещества и т.п.

Составы для перорального введения также могут быть представлены в виде жевательных таблеток, в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем (например, картофельным крахмалом, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином), или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Порошки, гранулы и пеллеты могут быть получены с использованием ингредиентов, упомянутых выше в таблетках и капсулах, обычным способом с использованием, например, смесителя, аппарата с псевдооживленным слоем или оборудования для распылительной сушки.

Композиции с контролируемым высвобождением для перорального применения могут быть получены для высвобождения активного лекарственного средства путем контроля растворения и/или диффузии активного лекарственного вещества. Для получения контролируемого высвобождения и целевой концентрации в плазме в зависимости от временного профиля можно применять любую из множества

стратегий. В одном примере контролируемое высвобождение достигается посредством соответствующего выбора различных параметров состава и ингредиентов, включая, например, различные типы композиции и покрытий с контролируемым высвобождением. Примеры включают однокомпонентные или многокомпонентные композиции в виде таблеток или капсул, масляных растворов, суспензий, эмульсий, микрокапсул, микросфер, наночастиц, пластырей и липосом. В некоторых вариантах осуществления композиции включают биоразлагаемые, чувствительные к pH и/или температуре полимерные покрытия.

Растворение или контролируемое диффузией высвобождение может быть достигнуто посредством соответствующего покрытия таблетки, капсулы, гранулы или гранулята, входящего в состав соединения, или посредством включения соединения в соответствующую матрицу. Покрытие с контролируемым высвобождением может включать одно или несколько веществ покрытия, упомянутых выше, и/или, например, шеллак, пчелиный воск, гликоакс, касторовый воск, карнаубский воск, стеариловый спирт, моностеарат глицерина, дистеарат глицерина, пальмитостеарат глицерина, этилцеллюлозу, акриловые смолы, dl-полимолочную кислоту, ацетобутират целлюлозы, поливинилхлорид, поливинилацетат, винилпирролидон, полиэтилен, полиметакрилат, метилметакрилат, 2-гидроксиметакрилат, метакрилатные гидрогели, 1,3-бутиленгликоль, метакрилат этиленгликоли и/или полиэтиленгликоли. В матричном составе с контролируемым высвобождением материал матрицы также может включать, например, гидратированную метилцеллюлозу, карнаубский воск и стеариловый спирт, карбопол 934, силикон, глицерилтрстеарат, метилакрилат-метилметакрилат, поливинилхлорид, полиэтилен и/или галогенированный фторуглерод.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, например, хлопковым маслом, кунжутным маслом, кокосовым маслом или арахисовым маслом, а также настойки и аналогичные фармацевтические средства.

Составы для парентерального введения

Соединения для применения в способах по настоящему изобретению, описанные в данном документе, можно вводить в фармацевтически приемлемом парентеральном (например, внутривенном или внутримышечном) составе, как описано в данном документе. Фармацевтический состав также можно вводить парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно или т.п.) в дозированных формах или составах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители и адъюванты. В частности, составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Например, для получения такой композиции, соединения по настоящему изобретению можно растворять или суспендировать парентерально приемлемой жидкой среде. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, являются вода, вода, доведенная до подходящего pH посредством добавления подходящего количества соляной кислоты, гидроксида натрия или подходящего буфера, 1,3-бутандиол, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Водный состав также может содержать один или несколько консервантов, например метил, этил или n-пропил п-гидроксибензоат. Дополнительную информацию относительно парентеральных составов можно найти, например, в Национальном формуляре Фармакопеи США (USP-NF), включенном в настоящее описание посредством ссылки.

Парентеральный состав может представлять собой любой из пяти общих типов препаратов, определенных USP-NF как подходящие для парентерального введения:

- (1) "Инъекция лекарственного средства": жидкий препарат, который представляет собой лекарственное вещество (например, соединение по настоящему изобретению) или его раствор;
- (2) "Лекарственное средство для инъекции": лекарственное вещество (например, соединение по настоящему изобретению) в виде сухого твердого вещества, которое будет объединено с подходящим стерильным носителем для парентерального введения в виде инъекции лекарственного средства;
- (3) "Инъекционная эмульсия лекарственного средства": жидкий препарат лекарственного вещества (например, соединения по настоящему изобретению), который растворен или диспергирован в подходящей эмульсионной среде;
- (4) "Инъекционная суспензия лекарственного средства": жидкий препарат лекарственного вещества (например, соединения по настоящему изобретению), суспендированный в подходящей жидкой среде; и
- (5) "Лекарственное средство для инъекционной суспензии": лекарственное вещество (например, соединение по настоящему изобретению) в виде сухого твердого вещества, которое будет объединено с подходящим стерильным носителем для парентерального введения в виде суспензии для инъекций лекарственного средства.

Иллюстративные составы для парентерального введения включают растворы соединения, полученные в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, например, гидроксипропилцеллюлозой. Также можно получить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, DMSO и их смесях со спиртом или без него и в маслах. При обычных условиях хранения и применения данные

препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Традиционные процедуры и ингредиенты для выбора и изготовления подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) и в Фармакопее Соединенных Штатов: Национальный формуляр (USP 36 NF31), опубликованной в 2013 г.

Составы для парентерального введения могут содержать, например, вспомогательные вещества, стерильную воду или физиологический раствор, полиалкиленгликоли, например, полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрогенированные нафталины. Биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактида/гликолида или сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена можно применять для контроля высвобождения соединений. Другие потенциально подходящие системы парентеральной доставки для соединений включают частицы сополимера этилена и винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Композиции для ингаляции могут содержать вспомогательные вещества, например, лактозу, или они могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксикхолат, или могут представлять собой масляные растворы для введения в форме капель для носа или в виде геля.

Парентеральный состав может быть составлен для быстрого высвобождения или для замедленного/пролонгированного высвобождения соединения. Иллюстративные составы парентерального высвобождения соединения включают следующие: водные растворы, порошки для восстановления, растворы соразтворителей, эмульсии масло/вода, суспензии, растворы на масляной основе, липосомы, микросферы и полимерные гели.

Комбинации

Соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в комбинации с одним или более дополнительными средствами, например:

- (a) цитотоксическое средство;
- (b) антиметаболит;
- (c) алкилирующее средство;
- (d) антрациклин;
- (e) антибиотик;
- (f) антимитотическое средство;
- (g) гормональная терапия;
- (h) ингибитор передачи сигнала;
- (i) модулятор экспрессии генов;
- (j) индуктор апоптоза;
- (k) ингибитор ангиогенеза;
- (l) иммунотерапевтическое средство;
- (m) ингибитор восстановления поврежденных ДНК или их комбинацию.

Цитотоксическое средство может представлять собой, например, актиномицин-D, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, амифостин, амфотерицин, амсакрин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, азатиоприн, бацилла Кальметта-Герена (BCG), бендамустин, бексаротен, бевакузумаб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, цетуксимаб, цисплатин, хлорамбуцил, кладрибин, клофарабин, колхицин, крисантаспаза, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, цитохалазин В, дакарбазин, дактиномицин, дарбэпоэтин альфа, дазатиниб, даунорубицин, 1-дегидротестостерон, денилейкин, дексаметазон, дексразоксан, дигидроксиантрациндион, дисульфирам, доцетаксел, доксорубицин, эметин, эпирубицин, эрлотиниб, эпигаллокатехин галлат, эпоэтин альфа, эстрамустин, этидийбромид, этопозид, эверолимус, филграстим, финасунат, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5-FU), фулвестрант, ганцикловир, гелданамицин, гемцитабин, глюкокортикоиды, грамицидин D, ацетат гистрелина, гидроксимочевина, ибритумомаб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, иринотекан, интерфероны, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, иксабепилон, лактатдезводородоаза А (ЛДГ-А), леналидомид, летрозол, лейковорин, левамизол, лидокаин, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, метоксален, метоприн, метронидазол, митрамицин, митомин-С, митоксантрон, нандролон, nélарабин, нилотиниб, нофетумомаб, опрелвекин, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, пентостатин, палифермин, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пликамицин, прокаролинеимер, пропранолинеимер, натрий, пуромицин, хинакрин, радицикол, радиоактивные изотопы, ралтитрексед, рапамицин, расбуриказа, салиноспорамид А, сарграмостим, сунитиниб, темозоломид, тенипозид, тетракаин, 6-тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, трастузумаб, треосульфат, третиноин, валрубицин, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, золедронат или их комбинацию.

Антиметаболиты могут представлять собой, например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацил, дакарбазин, кладрибин, пеметрексед, гемцитабин, капецитабин, гидроксимочевина, меркаптопурин, флударабин, пралатрексед, клофарабин, цитарабин, децитабин, флоксуридин, nélарабин, триметрексед, тиогуанин, пентостатин или их комбинацию.

Алкилирующее средство может представлять собой, например, мехлоретамин, тиотепу, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), ломустин (CCNU), циклотосфамид, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин С, цис-дихлордиамин платину (II) (DDP) цисплатин, альтретамиин, циклофосфамид, ифосфамид, гексаметилмеламин, альтретамиин, прокарбазин, дакарбазин, темозоломид, стрептозоцин, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, урамустин, бендамустин, трабектин, семустин или их комбинацию.

Антрациклин может представлять собой, например, даунорубин, доксорубин, акларубин, альдоксорубин, амрубин, аннамицин, карубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон, валрубин или их комбинацию.

Антибиотик может представлять собой, например, дактиномицин, блеомицин, митрамицин, антрамицин (АМС), ампициллин, бакампициллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклосациллин, мезлоциллин, нафциллин, оксациллин, пиперациллин, пивампициллин, пивмециллинам, тикарциллин, азтреонам, имипенем, дорипенем, эртапенем, меропенем, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин, телитромицин, линкомицин, пристиамицин, хинупристин, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, тобрамицин, стрептомицин, сульфаметоксазол, сульфизоксазол, демеклоциклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин, пенициллин, амоксициллин, цефалексин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, клиндамицин, метронидазол, тигециклин, хлорамфеникол, метронидазол, тинидазол, нитрофурантоин, ванкомицин, тейкопланин, телаванцин, линезолид, циклосерин, рифамицины, полимиксин В, бацитрацин, биомицин, капреомицин, хинолоны, даунорубин, доксорубин, 4'-дезоксидоксорубин, эпирубин, идарубин, пликамицин, митомицин-с, митоксантрон или их комбинацию.

Антимитотическое средство может представлять собой, например, винкристин, винбластин, винорелбин, доцетаксел, эстрамустин, иксабепилон, паклитаксел, майтансиноид, доластатин, криптофицин или их комбинацию.

Ингибитор сигнальной трансдукции может представлять собой, например, иматиниб, трастузумаб, эрлотиниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, вемурафениб, лапатиниб, бортезомиб, цетуксимаб, панитумумаб, матузумаб, гефитиниб, STI 571, рапамицин, флавопиридол, мезилат иматиниба, ваталаниб, семаксиниб, мотесаниб, акситиниб, афатиниб, босутиниб, кризотиниб, кабозантиниб, дазатиниб, энтректиниб, пазопаниб, лапатиниб, вандетаниб или их комбинацию.

Модулятор экспрессии гена может представлять собой, например, siRNA, shRNA, антисмысловый олигонуклеотид, ингибитор HDAC или их комбинацию. Ингибитор HDAC может представлять собой, например, трихостатин А, трапоксин В, вальпроевую кислоту, вориностат, белиностат, LAQ824, панобиностат, энтиностат, тацедиалин, моцетионстат, гивиностат, резминостат, абексинастат, кизиностат, розилиностат, практиностат, CHR-3996, масляную кислоту, фенилмасляную кислоту, 4SC202, ромидепсин, сиртинол, камбинол, EX-527, никотинамид или их комбинацию. Антисмысловый олигонуклеотид может представлять собой, например, кустирсен, апаторсен, AZD9150, трабадерсен, EZN-2968, LErafAON-ETU или их комбинацию. siRNA может представлять собой, например, ALN-VSP, CALAA-01, Atu-027, SPC2996 или их комбинацию.

Гормональная терапия может представлять собой, например, антагонист гормона высвобождения лютеинизирующего гормона (LHRH). Гормональная терапия может представлять собой, например, фирмагон, лейпролин, гозерелин, бусерелин, флутамид, бикалутадмид, кетоконазол, аминоклутетимид, преднизон, гидроксил-прогестерона капроат, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, диэтилстильбестрол, этинилэстрадиол, тамоксифен, пропионат тестостерона, флуоксиместерон, флутамид, ралоксифен, дролоксифен, йодксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон, торемифина цитрат, мегестрола ацетат, экземестан, фазозол, ворозол, летрозол, анастрозол, нилутамид, триптерелин, гистерелин, арбиратерон, медроксипрогестерона ацетат, диэтилстильбестрол, премарин, флуоксиместерон, третиноин, фенретинид, троксацитабин или их комбинацию.

Индукторы апоптоза могут представлять собой, например, рекомбинантный человеческий TNF-родственный лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), камптотецин, бортезомиб, этопозид, тамоксифен или их комбинацию.

Ингибиторы ангиогенеза могут представлять собой, например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, эверолимус или их комбинацию.

Иммунотерапевтическое средство может представлять собой, например, моноклональное антитело, противораковую вакцину (например, вакцина на основе дендритных клеток (ДК)), онколитический вирус, цитокин, адоптивную Т-клеточную терапию, бацилла Кальметта-Герена (BCG), GM-CSF, талидомид, леналидомид, помалидомид, имиквимод, или их комбинацию. Моноклональное антитело может представлять собой, например, nti-CTLA4, анти-PD1, анти-PD-L1, анти-LAG3, анти-KIR или их комбинацию. Моноклональное антитело может представлять собой, например, лемтузумаб, трастузумаб, ибридумаб, тиуксетан, брентуксимаб ведотин, трастузумаб, адотрастузумаб, эмтанзин, блинатумаб, бевацизумаб, цетуксимаб, пертузумаб, панитумумаб, рамуцирумаб, обинутузумаб, офатумумаб, ритуксимаб, пертузумаб, тозитумумаб, гемтузумаб озогамин, тозитумумаб или их комбинацию. Противораковая

вакцина может представлять собой, например, Sipuleucel-T, BioVaxID, NeuVax, DCVax, SuVaxM, CIMAVax®, Provenge®, шапероновая комплексная вакцина hsp110, CDX-1401, MIS416, CDX-110, GVAX Pancreas, HyperAcute!!! Pancreas, GTOP-99 (MyVax®) или Imprime PGG®. Онколитический вирус может представлять собой, например, talimogene laherparepvec. Цитокин может представлять собой, например, IL-2, IFN α или их комбинацию. Адоптивная Т-клеточная терапия может представлять собой, например, tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel или их комбинацию.

Ингибитор восстановления поврежденных ДНК может представлять собой, например, ингибитор PARP, ингибитор киназы контрольной точки клетки или их комбинацию. Ингибитор PARP может представлять собой, например, олапариб, рупартиб, велипариб (ABT-888), нирапариб (ZL-2306), инипариб (BSI-201), талазопариб (BMN 673), 2X-121, CEP-9722, KU-0059436 (AZD2281), PF-01367338 или их комбинация. Ингибитор киназы контрольной точки клетки может представлять собой, например, MK-1775 или AZD1775, AZD7762, LY2606368, PF-0477736, AZD0156, GDC-0575, ARRY-575, CCT245737, PNT-737 или их комбинацию.

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения. Они никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1. Получение соединений

Соединение 1.

Стадия 1:

Через суспензию 4-хлор-7-азаиндола (25 г) в DMA (140 мл) продували вакуум/газообразный N₂ (3 цикла). Затем добавляли цинковый порошок (1,07 г), цианид цинка (11,26 г), dppf (2,72 г) и Pd₂(dba)₃ (2,39 г). Через смесь снова продували вакуум/газообразный N₂ (3 цикла) и нагревали до 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 100°C и добавляли воду (428 мл) в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 2 ч. Неочищенный продукт фильтровали и промывали водой (2×95 мл), затем добавляли к 3 н. HCl (150 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Нерастворимые вещества удаляли посредством фильтрации. К фильтрату добавляли 50% водн. NaOH до достижения pH 12. Посредством фильтрации и высушивания получали 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил (11.6 г) в виде темного твердого вещества.

Стадия 2:

Смесь 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрила (10,4 г) и NaOH (29 г) в воде (100 мл) и EtOH (100 мл) нагревали до появления конденсации в течение 18 ч. При охлаждении до комнатной температуры смесь обрабатывали концентрированной HCl до pH ~2. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и высушивали в высоком вакууме с получением 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (11.8 г) в виде темного твердого вещества.

Стадия 3:

К EtOH (120 мл) при 0°C по капле добавляли тионилхлорид (12,4 мл) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновую кислоту (12,0 г) и реакционную смесь нагревали до появления конденсации в течение 8 ч. При охлаждении до комнатной температуры растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток, полученный таким образом, суспендировали в воде (150 мл), pH регулировали до значения 9 водн. насыщ. K₂CO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости с получением этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (10,5 г) в виде темного твердого вещества.

Стадия 4:

К смеси этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (9,5 г) в EtOAc (95 мл) при 0°C порционно добавляли mCPBA (15,5 г). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали EtOAc (3×30 мл) и остаток высушивали в высоком вакууме с получением 4-(этоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин 7-оксида (8,8 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5:

К раствору 4-(этоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин 7-оксида (25,5 г) в DMF (250 мл) по капле добавляли метансульфонилхлорид (11,5 мл). Затем смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли дополнительный метансульфонилхлорид (11,5 мл). Смесь снова нагревали при 80°C в течение 1 ч. При охлаждении до 0°C реакционную смесь выливали в ледяную воду (480 мл) при интенсивном помешивании. Затем смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Осадок фильтровали и промывали водой (3×200 мл). Остаток высушивали в высоком вакууме с получением этил-6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (25,0 г) в виде бежевого твердого вещества, которое применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6:

К раствору этил-6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (25 г) в DMF (250 мл) при 0°C добавляли NaNH (6,68 г) в течение 45 мин с последующим перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. SEM-

Cl (23,6 мл) добавляли в течение 20 мин и смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Медленно добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл), затем промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле (15-30% EtOAc/гексаны) с получением этил-6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (32,4 г) в виде оранжевого масла.

Стадия 7:

К раствору этил-6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (32,3 г) в толуоле (150 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (12,4 мл), BINAP (3,4 г) и карбонат цезия (89 г). Смесь дегазировали (3 цикла вакуума/аргона) и добавляли ацетат палладия (1,0 г), и реакционную смесь снова дегазировали, затем нагревали до 120°C в течение 4 ч. При охлаждении до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (500 мл), фильтровали через слой диатомовой земли и промывали EtOAc (2×250 мл). Фильтрат концентрировали до сухости при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексаны) с получением этил-(R)-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (26 г) в виде желтого масла.

Стадия 8:

К раствору этил-(R)-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (4,9 г) в THF (80 мл) добавляли MeOH (0,048 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C, затем раствор 2 M LiBH₄ в THF (9 мл) по капле добавляли в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. При охлаждении до комнатной температуры добавляли ацетон (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разводили 1:1 водн. насыщ. NH₄Cl/вода (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-50% EtOAc/гексаны) с получением (R)-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метанола (3,9 г) в виде желтой смолы.

Стадия 9:

К раствору (R)-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метанола (7,5 г) в дихлорметане (70 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,8 мл), а затем метансульфонил хлорид (1,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем разводили дихлорметаном (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости с получением (R)-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метилметансульфоната (9 г) в виде желтой смолы, которую применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 10:

К раствору (R)-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)метилметансульфоната (9 г) в диоксане (80 мл) добавляли LiI (5,3 г). Смесь нагревали до 100°C в течение 2,5 ч в атмосфере аргона. При охлаждении до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (80 мл). Объединенные органические экстракты промывали 2 M гидросульфитом натрия (80 мл), водой (80 мл), солевым раствором (80 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением (R)-4-(4-(йодметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (9,6 г) в виде темного масла, которое применяли само по себе на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 11:

К раствору (R)-4-(4-(йодметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (9,6 г) в DMF (80 мл) добавляли метансульфинат натрия (2,4 г). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (80 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором тиосульфата натрия (80 мл), водой (80 мл) и солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc/гексаны) с получением (R)-3-метил-4-(4-((метилсульфонил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (7,5 г) в виде серо-зеленой смолы.

Стадия 12:

К раствору (R)-3-метил-4-(4-((метилсульфонил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (7,5 г) в толуоле (80 мл) добавляли ТВАВ (1 г) и 50% NaOH (36 мл), а затем 1,2-диброметан (2 мл). Смесь нагревали до 65°C в течение 18 ч. Затем добавляли дополнительный 1,2-диброметан (16 мл) посредством шприцевого насоса в течение 18 ч при перемешивании

смеси при 65°C. Реакционную смесь отстаивали при 65°C в течение дополнительных 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc (200 мл) и водой (150 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-80% EtOAc/гексаны) с получением (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (5,4 г) в виде желтой пены.

Стадия 13:

К раствору (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (5,4 г) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли TFA (18 мл). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли толуол (40 мл) и смесь концентрировали. Остаток разводили диоксаном (40 мл) и pH смеси регулировали до значения pH 10 посредством добавления 3 н. NaOH. Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили EtOAc (150 мл) и водой (150 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc/гексаны) с получением (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (1,65 г) в виде светло-желтой пены.

Стадия 14:

К раствору 3-йод-1H-пиразола (2,5 г) в DMF (25 мл) при 0°C добавляли карбонат цезия (9,43 г). Затем добавляли SEM-Cl (2,8 мл) в течение 15 мин. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Медленно добавляли воду (60 мл) и смесь разделяли Et₂O (60 мл). Водный слой экстрагировали Et₂O (30 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (3×50 мл), солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc/гексаны) с получением 3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (3,3 г) в виде бесцветной жидкости. Спектр ¹H-ЯМР продемонстрировал отношение двух региоизомеров 1:1.

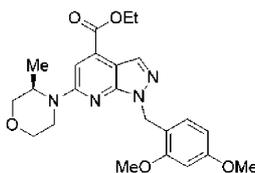
Стадия 15:

К (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолину (100 мг), 3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразолу (145 мг), карбонату цезия (244 мг) и L-пролина (21 мг) в сосуде для микроволновой обработки добавляли NMP (1 мл), а затем CuBr (20 мг). Сосуд закрывали и дегазировали (3 цикла вакуума/аргона), затем нагревали до 150°C в течение 4 ч. При охлаждении до комнатной температуры реакционную смесь гасили 20 мл NH₄Cl:H₂O:NH₄OH (4:3:1) и EtOAc (15 мл), фильтровали через диатомовую землю и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc/гексаны) с получением (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (25 мг) в виде смеси региоизомеров.

Стадия 16:

К раствору (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (25 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли толуол (10 мл) и летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (3 мл) и водном насыщенном растворе NaHCO₃ (3 мл), смесь нагревали до 65°C в течение 18 ч, затем до 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc/гексаны) с получением необходимого продукта. Остаток суспендировали в CH₃CN (1 мл) и воде (1 мл) и лиофилизировали с получением (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (15 мг) в виде светло-желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,66 (д; J=3,74 Гц; 1H); 7,62 (д; J=2,36 Гц; 1H); 6,98 (с; 1H); 6,78 (с; 1H); 6,59 (д; J=3,76 Гц; 1H); 4,32-4,37 (м; 1H); 4,05-4,09 (м; 1H); 3,87-3,91 (м; 1H); 3,83-3,84 (м; 2H); 3,64-3,71 (м; 1H); 3,28-3,35 (м; 1H); 2,83 (с; 3H); 1,93-1,96 (м; 2H); 1,39-1,42 (м; 2H); 1,29 (д; J=6,71 Гц; 3H). MS: [M+1]: 402,2.

Промежуточное соединение А.



Стадия 1:

В холодный (0°C) раствор акрилонитрила (12,4 мл) в THF (75 мл) по каплям добавляли гидразина моногидрат (8,7 мл) в течение 30 мин для поддержания внутренней температуры ниже 10°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин на ледяной бане, затем подогревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Смесь снова охлаждали в ледяной ванне и добавляли 2,4-диметоксибензальдегид (31 г) в течение 10 мин. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 25 мин в ледяной ванне, подогревали до комнатной температуры в течение 1 ч, затем концентрировали *in vacuo* и помещали в высокий вакуум в течение ночи при перемешивании с удалением воды.

Полученный в результате остаток растворяли в *n*-BuOH (70 мл) и обрабатывали NaOMe (20,4 г) с получением темной окраски и экзотермы. Смесь нагревали до появления конденсации в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в солевой раствор. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали *in vacuo*. Материал помещали в высокий вакуум для удаления остаточного *n*-BuOH. Процедуру повторяли в том же масштабе и объединенные материалы очищали на силикагеле, элюируя 1:1 EtOAc/гексанами с получением 35 г 1-(2,4-диметоксибензил)-1H-пиразол-5-амина.

Стадия 2:

К раствору 1-(2,4-диметоксибензил)-1H-пиразол-5-амина (14 г) в AcOH (140 мл) добавляли натриевую соль диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты (16,1 г). Полученную в результате суспензию помещали на масляную баню и нагревали до появления конденсации в течение 2 ч. Реакцию охлаждали на ледяной бане, затем медленно добавляли через капельную воронку к 440 мл холодной воды при быстром перемешивании. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 2 ч, фильтровали, промывали водой и высушивали на воздухе в течение ночи с получением 19,2 г этил-1-(2,4-диметоксибензил)-6-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3:

В суспензию этил-1-(2,4-диметоксибензил)-6-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилата (11,0 г) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C добавляли пиридин (1,8 мл) с последующим добавлением трифлатного ангидрида (3,8 мл) при такой скорости, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 5°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч, гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости при пониженном давлении с получением 10 г этил-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества, которое применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4:

К раствору неочищенного этил-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилата (10 г) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли (R)-3-метилморфолин (6,8 г) и пиридин (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, затем разводили водой (100 мл) и EtOAc (120 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости *in vacuo*. Остаток очищали посредством ISCO CombiFlash (колонка 120 г), элюируя 10-100% EtOAc/гексанами с получением 5,8 г этил-(R)-6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилата (промежуточного соединения А) в виде желтой смолы. РХМС (+ИЭР): масса/заряд=441,1 [M+H]⁺.

Соединение 2.

Стадия 1:

К раствору промежуточного соединения А (400 мг) в THF (4 мл) при -78°C добавляли MeMgBr (3M/Et₂O, 1 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили охлажденным водн. насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ISCO CombiFlash (колонка 40 г), элюируя 10-100% EtOAc/гексанами с получением 380 мг (R)-2-(1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропан-2-ола в виде желтого масла.

Стадия 2:

К раствору (R)-2-(1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропан-2-ола (380 мг) в дихлорметане (4 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (1,36 мл) и раствор перемешивали в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в EtOAc (30 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухости при пониженном давлении с получением 160 мг (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропан-2-ола.

Стадия 3:

Во флакон для микроволнового реактора загружали (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропан-2-ол (160 мг), защищенный SEM-группой 3-йодопиразол (376 мг), Cs₂CO₃ (475 мг), L-пролин (13 мг), CuBr (13 мг) и NMP (3 мл). Затем сосуд герметично закрывали и дегазировали (3 цикла вакуум/аргон), нагревали при 150°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc (50 мл), затем очищали с помощью ISCO CombiFlash (24 г колонка), элюируя 10-100% EtOAc/гексанов с получением 100 мг (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропан-2-ола в виде желтой смолы. ¹H-ЯМР и ЖХМС показали два региоизомера пиразола, N-защищенного с помощью SEM.

Стадия 4:

К раствору (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропан-2-ола (100 мг) в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,211 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли толуол (10 мл) и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Колбу помещали под высокий вакуум для удаления остаточной ТФК. Остаток разбавляли диоксаном (3 мл) и добавляли 1 н. NaOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (12 г колонка), элюируя 40-100% EtOAc/смесь изомеров гексана. Фракции содержащие желаемый продукт объединяли и концентрировали досуха. Остаток разбавляли CH₃CN (1 мл) и водой (1 мл) для лиофилизации с получением 22 мг желаемого продукта (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пропан-2-ола в виде бесцветной пены. Чистота по ВЭЖХ при 254 нм: 93,0%, ¹H ЯМР (400 М Гц, CDCl₃): δ 8,12 (с; 1H); 7,63 (д; J=2,10 Гц; 1H); 6,83 (с; 1H); 6,72 (с; 1H); 4,45-4,49 (м; 1H); 4,02-4,09 (м; 2H); 3,77-3,86 (м; 3H); 3,66 (тд; J=11,90; 3,16 Гц; 1H); 3,39 (тд; J=12,73; 3,87 Гц; 1H); 1,73 (с; 6H); 1,35 (д; J=6,74 Гц; 3H).

Соединение 3.

Стадия 1:

К раствору промежуточного соединения А (3,4 г) в ТГФ (35 мл) добавляли MeOH (0,062 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C, затем по каплям добавляли раствор 2 М LiBH₄ в THF (5,8 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ацетон (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли смесью 1:1 водн. насыщ. NH₄Cl/вода (80 мл) и EtOAc (80 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ISCO CombiFlash (80 г колонка), элюируя 30-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением (R)-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метанола и (R)-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метанола в виде бесцветных пен (разделимая смесь позиционных изомеров).

Стадия 2:

К раствору (R)-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метанола (600 мг) в дихлорметане (7 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,141 мл), с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,254 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем разбавляли дихлорметаном (40 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением 700 мг (R)-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метил метансульфоната, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3:

К раствору (R)-1-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-метилморфолино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метил метансульфоната (700 мг) в диоксане (7 мл) добавляли LiI (393 мг). Смесь нагревали при 50°C в течение 2,5 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc

(50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали 2М гидросульфитом натрия (50 мл), водой (50 мл) и хлоридом натрия (50 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 760 мг (R)-4-(2-(2,4-диметоксибензил)-4-(йодметил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина, который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4:

К раствору (R)-4-(2-(2,4-диметоксибензил)-4-(йодметил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (790 мг) в DMF (8 мл) добавляли метансульфинат натрия (190 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водн. тиосульфатом натрия (50 мл), водой (50 мл) и хлоридом натрия, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью Isco CombiFlash (40 г колонка), элюируя 30-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 640 мг (R)-4-(2-(2,4-диметоксибензил)-4-((метилсульфонил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина в виде бесцветной пены.

Стадия 5:

К раствору (R)-4-(1-(2,4-диметоксибензил)-4-((метилсульфонил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (640 мг) в толуоле (3 мл) добавляли ТВАВ (45 мг) и 1,2-дибромэтан (0,156 мл), затем добавляли 50% NaOH (2,9 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 1,2-дибромэтана (0,5 мл), смесь снова нагревали при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc (30 мл) и водой (25 мл), слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (24 г колонка), элюируя 30-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 510 мг (R)-4-(1-(2,4-диметоксибензил)-4-(1-метилсульфонил)циклопропил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина в виде светло-желтой пены.

Стадия 6: (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)морфолин

К раствору (R)-4-(1-(2,4-диметоксибензил)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (510 мг) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли ТФК (1,6 мл). Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли толуол (10 мл) и летучие вещества удаляли в вакууме, затем упаривали совместно с толуолом (10 мл). Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и насыщенном водном NaHCO₃ (40 мл) с активным перемешиванием. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением 350 мг (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)морфолина в виде светло-желтой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7:

Во флакон для микроволнового реактора загружали (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)морфолин (160 мг), пиразол (310 мг), Cs₂CO₃ (390 мг), L-пролин (11 мг), CuBr (11 мг) и NMP (2 мл). Сосуд закрывали и дегазировали (3 цикла вакуума/аргона), затем нагревали до 150°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и NH₄Cl:H₂O:NH₄OH (4:3:1) (20 мл), затем фильтровали через диатомовую землю. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (24 г колонка), элюируя 20-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)морфолина и соответствующего SEM-пиразольного региоизомера.

Стадия 8:

К раствору (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (37 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли ТФК (0,319 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли толуол (10 мл) и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (3 мл) и водном насыщенном растворе NaHCO₃ (3 мл), и нагревали смесь до 65°C в течение 4 ч, затем до 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл), а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле,

элюируя EtOAc и 5% MeOH/EtOAc. Полученный остаток суспендировали в CH₃CN (2 мл) и воде (2 мл) и лиофилизировали с получением 23 мг (R)-3-метил-4-(4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)морфолина в виде светло-желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,11 (с; 1H); 7,70 (д; J=2,26 Гц; 1H); 6,93 (д; J=2,26 Гц; 1H); 6,84 (с; 1H); 4,41-4,43 (м; 1H); 4,06-4,09 (м; 2H); 3,77-3,87 (м; 2H); 3,61-3,68 (м; 1H); 3,33-3,40 (м; 1H); 2,85 (с; 3H); 1,97-2,00 (м; 2H); 1,41-1,44 (м; 2H); 1,35 (д; J=6,78 Гц; 3H). [M+1]: m/z 403,1.

Соединение 4.

Стадия 1:

К раствору промежуточного соединения А (5,8 г, 13,167 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C добавляли ТФК (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли толуол (60 мл) и летучие вещества удаляли в вакууме и упаривали совместно с толуолом (20 мл). Остаток растворяли в дихлорметане (300 мл), затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл) при интенсивном перемешивании. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением 3,8 г этил (R)-6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2:

Смесь этил (R)-6-(3-метилморфолино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбоксилата (3,8 г), пиразола (6,37 г), Cs₂CO₃ (10,7 г), L-пролина (300 мг), CuBr (292 мг) и NMP (40 мл) дегазировали (3 цикла вакуум/аргон), нагревали до 150°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли 10% лимонной кислотой для доведения pH до ~6-7 и добавляли EtOAc (350 мл). Смесь фильтровали через диатомитовую землю и промывали EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH/дихлорметан с получением 3,6 г (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбоновой кислоты и ее SEM региоизомера в виде желтого масла.

Стадия 3:

К раствору (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (3,6 г) в ДМФА (36 мл) добавляли карбонат калия (2,7 г) с последующим добавлением йодметана (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (50 мл) и воду (50 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью ISCO CombiFlash (80 г колонка), элюируя 0-70% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 2,2 г метил (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4:

К раствору метил (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбоксилата (2,2 г) в ТГФ (20 мл) и MeOH (0,038 мл) при комнатной температуре добавляли боргидрид лития (3,4 мл). Смесь нагревали при 65°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ацетон (1 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли (1:1) NH₄Cl/вода (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением 2 г (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метанола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5:

К раствору (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метанола (2 г) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли Et₃N (0,69 мл) с последующим добавлением MsCl (0,38 мл). Затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (60 мл) и водой (60 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3 г (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метил метансульфоната, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6:

К раствору (R)-6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-

1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)метил метансульфоната (2,3 г) в ДМФА (18 мл) при комнатной температуре добавляли NaCN (325 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (35 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ISCO CombiFlash (24 г колонка), элюируя 20-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 440 мг (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрила.

Стадия 7:

К раствору (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрила (430 мг) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли йодметан (0,148 мл) с последующим добавлением по каплям трет-бутоксид калия (2,37 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем выливали в водн. насыщ. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (2×35 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (24 г колонка Gold SiO₂), элюируя 10-90% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 140 мг (R)-2-метил-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропаннитрила.

Стадия 8:

К раствору (R)-2-метил-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропаннитрила (90 мг) в EtOH/H₂O (2 мл/0,4 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-кР) [водород бис(диметилфосфинито-кР)]платину (II) (4 мг). Смесь нагревали при 80°C, затем охлаждали и концентрировали досуха. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (12 г колонка Gold SiO₂), элюируя 30-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 82 мг (R)-2-метил-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропанамида в виде бесцветного твердого вещества.

Стадия 9:

К раствору (R)-2-метил-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропанамида (81 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли ТФК (0,30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество ТФК (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 6 ч. Добавляли толуол (10 мл) и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли в 5 мл MeOH/вода (85:15) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и обрабатывали водн. насыщ. NaHCO₃ (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (12 г колонка Gold SiO₂), элюируя 80-100% EtOAc/гексанов с получением 23 мг (R)-2-метил-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропанамида в виде бесцветной пены. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,80 (с; 1H); 7,90 (с; 1H); 7,83 (с; 1H); 7,06 (с; 1H); 7,02 (с; 1H); 6,76-6,77 (м; 1H); 6,65 (с; 1H); 4,47-4,50 (м; 1H); 4,06 (д; J=13,56 Гц; 1H); 3,99 (д; J=11,46 Гц; 1H); 3,78 (д; J=11,34 Гц; 1H); 3,63-3,66 (м; 1H); 3,47-3,53 (м; 1H); 3,17-3,23 (м; 1H); 1,54 (с; 6H); 1,22 (д; J=6,68 Гц; 3H). MS (+ИЭР): m/z 370,2.

Соединение 5.

Стадия 1:

К раствору (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)метанола из примера 4, стадии 5 (115 мг) и 2-гидроксиизобутиронитрила (0,07 мл) в безводном толуоле (10 мл) добавляли трибутилфосфин (0,2 мл) и TMAD (133,6 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили и концентрировали досуха, затем очищали с помощью combi-flash (12 г колонка), элюируя 10-80% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 110 мг (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрила в виде светло-желтого масла.

Стадия 2:

К раствору (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрила (68 мг) в толуоле (2 мл) добавляли бромид тетрабутиламмония (9,66 мг) и 50% NaOH (0,5 мл), с последующим добавлением 1,5-дибромпентана (0,027 мл). Смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над NaSO₄, концентрировали досуха и очищали с помощью combi-flash (4 г колонка), элюируя 20-80% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 54 мг (R)-1-(6-(3-

метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрила в виде светло-желтого масла.

Стадия 3:

К раствору (R)-1-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрила (54 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли ТФК (0,27 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5 мл MeOH/H₂O (85:15) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и добавляли водн. насыщ. NaHCO₃ (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (4 г колонка), элюируя 30-100% EtOAc/гексана с получением 11 мг (R)-1-(6-(3-метилморфолино)-1-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрила в виде грязно-белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,37 (д; 3H); 1,96 (д; 5H); 2,09 (т; 2H); 2,29 (д; 2H); 3,39 (тд; 1H); 3,65 (тд; 1H); 3,87-3,77 (м; 2H); 4,08 (д; 3H); 4,49 (д; 1H); 6,82 (с; 1H); 6,99 (д; 1H); 7,80 (д; 1H); 8,22 (с; 1H).

Соединение 6.

Стадия 1:

К механически перемешиваемой суспензии 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (35 г) в EtOAc (600 мл) при 0°C порциями добавляли mCPBA (51,41 г) в течение 30 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 18 ч, и твердые вещества собирали фильтрованием и промывали n-гептаном (350 мл). Остаток сушили в высоком вакууме и получали 62 г 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-7-оксида 3-хлорбензоата в виде серого твердого вещества.

Стадия 2:

К смеси 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-7-оксида 3-хлорбензоата (30 г) в ацетонитриле (300 мл) добавляли диметилсульфат (9,6 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли (R)-3-метилфолин (14 г), затем диизопропилэтиламин (48,2 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 10-40% EtOAc/гексанов с получением 12 г (R)-4-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина в виде светло-серого твердого вещества.

Стадия 3:

Смесь (R)-4-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (11,64 г), йодопиразола (15,11 г), CuI (81 мг), транс-N,N-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,66 мл) и K₃PO₄ (17,23 г) в диоксане (110 мл) продували 3× аргоном и нагревали до 110°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали и фильтровали через слой силикагеля, элюируя EtOAc (700 мл). Фильтрат концентрировали досуха в вакууме, затем очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 10-25% EtOAc/смесь изомеров гексана. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 19,3 г (R)-4-(4-хлор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина в виде смеси SEM региоизомеров.

Стадия 4:

К раствору (R)-4-(4-хлор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (5,0 г), бис(пинаколато)диборона (4,25 г), Pd₂(dba)₃ (510 мг) и трициклогексилфосфина (780 мг) в диоксане (70 мл) добавляли ацетат калия (3,32 г). Смесь продували аргоном и нагревали до 100°C в течение ночи, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали досуха и повторно вводили в реакцию. Через ночь, реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали досуха. Очистка колоночной хроматографией, элюируя 0-50% этилацетат/смесь изомеров гексана приводила к получению 4,38 г (R)-3-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолина в виде желтого порошка.

Стадия 5:

Во флакон 1 драм, содержащий (R)-3-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолин (106 мг), 2-бромфенилметилсульфон (93 мг), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10 мг) добавляли диоксан (1 мл) и 2N Na₂CO₃ (250 мкл). Смесь вакуумировали, продували аргоном (3×) и нагревали при 120°C в течение 24 ч, затем охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу отделяли, а водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке Redisep Gold (12 г), используя 0 до 100% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением 76 мг (R)-3-метил-4-(4-(2-(метилсульфонил)фенил)-1-

(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина.

Стадия 6:

К раствору (R)-3-метил-4-(4-(2-(метилсульфонил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (76 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли ТФК (0,45 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали и повторно растворяли в 85/15 MeOH/H₂O и перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке Redisep (24 г), элюируя от 40 до 60% этилацетата/гексанов с получением 58 мг (R)-3-метил-4-(4-(2-(метилсульфонил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 12,7 (с, 1H), 8,2 (д 1H), 7,8 (м, 1H), 7,7 (м, 2H), 7,6 (м 1H), 7,5 (м 1H), 7,0 (с, 1H), 6,7 (с, 1H), 4,3 (м, 1H), 4,0 (м, 1H), 3,7 (м, 2H), 3,5 (м, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,9 (с, 3H), 1,2 (д 3H).

Соединение 7.

Стадия 1:

К раствору 4-хлор-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид 3-хлорбензоата (508 мг) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 3-хлорбензойную кислоту (275 мг) и диметилсульфат (0,29 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 36 ч. После охлаждения добавляли (R)-3-метилморфолин (423 мг) и DIPEA (1,45 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 26 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя от 40 до 100% этилацетата/гексанов с получением 243 мг (R)-4-(4-хлор-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина.

Стадия 2:

В колбу объемом 100 мл, содержащую (R)-4-(4-хлор-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин (2,08 г), добавляли 3-йодо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (2,79 г) в диоксане (20 мл). В смесь барботировали аргон и добавляли измельченный K₃PO₄ (2,9 г), затем транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (111 мг) и CuI (15 мг). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 44 ч, затем фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка на колонке Redisep Gold (80 г), элюируя 0-100% этилацетат/смесь изомеров гексана приводила к получению 2,53 г (R)-3-метил-4-(6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-2-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)тио)пиримидин-4-ил)морфолина в виде смеси региоизомеров.

Стадия 3:

К раствору (R)-4-(4-хлор-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (138 мг) в ТГФ (1 мл) добавляли изобутиронитрил (350 мкл) с последующим добавлением LiHMDS (1M в ТГФ, 2,7 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин, затем охлаждали и распределяли между насыщенными водн. NH₄Cl и этилацетатом. Водный слой экстрагировали 3 раза этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка на колонке Redisep Gold (24 г), используя 0-100% этилацетат/смесь изомеров гексана приводила к получению 136 мг (R)-2-метил-2-(3-метил-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пропаннитрила в виде масла.

Стадия 4:

К раствору (R)-2-метил-2-(3-метил-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пропаннитрила (135 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли ТФК (250 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем концентрировали и разделяли между этилацетатом и насыщенным водн. NaHCO₃. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка на колонке Redisep Gold (12 г) с использованием 30-100% этилацетата/гексанов приводила к получению 15 мг (R)-2-метил-2-(3-метил-6-(3-метилморфолино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пропаннитрила. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 12,7 (с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,6 (с, 1H), 5,7 (с, 1H), 4,4 (м, 1H), 4,0 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,7 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,6 (с, 3H), 1,2 (д 3H).

Соединение 8.

Стадия 1:

К раствору 5,7-дихлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (457 мг) и 2-(хлорметокси)этил-триметилсилана (516 мкл) в ДМФА (8 мл) добавляли диизопропилэтиламин (509 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и Et₂O, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью Et₂O (2×) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном дав-

лении. Неочищенную смесь очищали с использованием хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 70% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 473 мг 2-[(5,7-дихлоримидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метокси]этилтриметилсилана (предварительное отнесение сигналов) и 120 мг 2-[(5,7-дихлоримидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (предварительное отнесение сигналов). Основной изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,69-3,48 (м, 2H), 0,99-0,85 (м, 2H), -0,04 (с, 9H). ЖХМС: 318,12 (M+H). Минорный изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 3,68-3,42 (м, 2H), 1,05-0,84 (м, 2H), -0,07 (с, 9H). ЖХМС: 319,97 (M+H). ЖХМС: 318,25 (M+H).

Стадия 2:

К раствору 2-[(5,7-дихлоримидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метокси]этилтриметилсилана (90 мг), K_3PO_4 (2 М, 424 мкл) и (2-метилсульфонилфенил)бороновой кислоты (68 мг) в диоксане (1 мл) в атмосфере азота добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (31 мг), затем перемешивали в течение ночи при 80°C. Добавляли воду вместе с EtOAc и фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали, используя хроматографию на силикагеле, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексанов с получением 2-[[7-хлор-5-(2-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]метокси]этилтриметилсилана в виде 1:1 смеси региоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (дд, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79-7,64 (м, 2H), 7,41 (дд, $J=7,3$, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,04-0,91 (м, 2H), -0,03 (с, 9H). ЖХМС: 437,94 (M+H).

Стадия 3:

К раствору 2-[[7-хлор-5-(2-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]метокси]этилтриметилсилана (640 мг) в безводном диоксане (1 мл) добавляли карбонат цезия (952 мг), аддукт метил-трет-бутилового эфира RuPhos Pd G1 (119 мг) и (3R)-3-метилморфолина (332 мкл). Смесь продували азотом, затем нагревали до 100°C в закрытом флаконе в течение 16 ч. Добавляли воду и EtOAc, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМСО и очищали с использованием обратно-фазовой хроматографии с получением 490 мг триметил-[2-[[5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-(2-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]метокси]этил]силана. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,68 (тд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (тд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,56 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,33 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=11,4$, 3,6 Гц, 1H), 3,93 (дд, $J=11,4$, 3,1 Гц, 1H), 3,84-3,71 (м, 2H), 3,63-3,53 (м, 2H), 3,49 (тд, $J=6,5$, 5,5, 3,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,34 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,97-0,83 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). ЖХМС: 505,19 (M+H).

Стадия 4:

К раствору триметил-[2-[[5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-(2-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]метокси]этил]силана (55 мг) в дихлорметане (1 мл) медленно добавляли ТФК (250 мкл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество ТФК (250 мкл) и смесь перемешивали в течение выходных. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяли в EtOAc и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием обратно-фазовой хроматографии с получением 31 мг (3R)-3-метил-4-[7-(2-метилсульфонилфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]морфолина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70 (тд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (тд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,25 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,02 (дд, $J=11,4$, 3,6 Гц, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,80 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,64 (тд, $J=11,7$, 3,0 Гц, 1H), 3,27 (тд, $J=12,5$, 3,8 Гц, 1H), 2,97 (с, 3H), 1,27 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС: 374,08 (M+H).

Стадия 5:

К раствору (3R)-3-метил-4-[5-(2-метилсульфонилфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил]морфолина (290 мг), 2-[(3-йодпирозол-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (510 мг), 3-(1,1-дифторэтил)бензолсульфиновой кислоты (54 мг) и карбоната цезия (634 мг) в NMP (3,5 мл) в атмосфере азота добавляли бромид меди (45 мг) и смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали, обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl , водой и гидроксидом аммония (4:1:3) и экстрагировали EtOAc. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием обратно-фазовой хроматографии с получением 220 мг триметил-[2-[[3-[5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-(2-метилсульфонилфенил)имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пирозол-1-ил]метокси]этил]силана в виде смеси региоизомеров. ЖХМС: 569,38 (M+H).

Стадия 6:

К раствору триметил-[2-[[3-[5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-7-(2-метилсульфонилфенил)ими-

дазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]пиразол-1-ил]метокси]этил]силана (14 мг) в дихлорметане (1 мл) добавляли ТФК (56 мкл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении и смесь растворяли в диоксане (1 мл), и подщелачивали до pH ~10, используя 3 н. NaOH, и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО и очищали с использованием обратно-фазовой хроматографии с получением 3,7 мг (3R)-3-метил-4-[7-(2-метилсульфонилфенил)-3-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил]морфолина. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-*d*₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,14 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,80 (дтд, J=21,7, 7,5, 1,5 Гц, 2H), 7,52 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,99 (д, J=11,8 Гц, 2H), 3,82-3,65 (м, 2H), 3,54 (тд, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,18-3,07 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: 438,94 (M+H).

Промежуточное соединение С.

Стадия 1:

К раствору 3-аминопиразола (24,7 г, 297 ммоль) при температуре -5°C в 6 н. HCl (181 мл) добавляли 1 М водный раствор NaNO₂ (300 мл, 297 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор SnCl₂ (113 г, 595 ммоль) в конц. HCl (510 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением 3-гидразинилиден-3H-пиразола в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали как есть без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-*d*₆, δ ppm): 9,90 (с, 3H), 7,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,81 (д, J=2,3 Гц, 1H).

Стадия 2:

В высушенную пламенем круглодонную колбу на 500 мл загружали 2,6-дифтор-4-йодпиридин (17 г, 70,5 ммоль) и безводный ТГФ (255 мл). Желтую реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли коммерческий LDA (1,0 М в THF/гексанах, 84,7 мл, 84,7 ммоль) при такой скорости, чтобы внутренняя температура оставалась ниже -68°C. Светло-коричневый раствор оставляли перемешиваться при -78°C в течение 1 ч, а затем добавляли этилформиат (8,5 мл, 105,678 ммоль) в течение 10 мин. Реакцию отслеживали с помощью TLC, и она была завершена через 30 мин. По каплям добавляли муравьиновую кислоту (5,3 мл, 140,5 ммоль) и перемешивали смесь при -78°C в течение 10 мин, затем разбавляли EtOAc (150 мл). Смеси давали нагреться до 0°C и добавляли воду (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 19 г 2,6-дифтор-4-йодпиридин-3-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 М Гц, CDCl₃), δ 10,11 (с, 1H), 7,54 (д, J=2,87 Гц; 1H).

Стадия 3:

К суспензии 3-гидразинилиден-3H-пиразола (12,5 г, 94,3 ммоль) в 95% EtOH (70 мл) добавляли 2,6-дифтор-4-йодпиридин-3-карбальдегид (4,4 г, 16,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем большую часть летучих веществ удаляли при пониженном давлении. Оранжевую смесь растворяли в EtOAc и NaHCO₃ и перемешивали при комнатной температуре 15 мин, что приводило к интенсивному выделению газа. Фазы отделяли и водную фазу экстрагировали 3× EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением (E)-3-((2-(1H-пиразол-3-ил)гидразинилиден)метил)-2,6-дифтор-4-йодпиридина (5,5 г, 15,9 ммоль) в виде желто-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-*d*₆) 12,02 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,97 (с, 1H).

Стадия 4:

Раствор (E)-3-((2-(1H-пиразол-3-ил)гидразинилиден)метил)-2,6-дифтор-4-йодпиридина (8,6 г, 24,7 ммоль) в NMP (115 мл) разделяли на серии по 20 мл, которые нагревали при 200°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Затем объединенные смеси добавляли по каплям к воде при интенсивном перемешивании с получением непрозрачной смеси, которую перемешивали 5 мин при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воронке Бюхнера в течение 1 ч и при пониженном давлении в течение 1 ч с получением 6-фтор-4-йодо-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (6,8 г, 20,7 ммоль) в виде светло-коричневого порошка. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-*d*₆) δ 13,13 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,71 (д, 1H), 6,67 (т, 1H).

Стадия 5:

Раствор 6-фтор-4-йодо-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (6,8 г, 20,7 ммоль) и (R)-3-метилморфолина (1,24 мл, 7,23 ммоль) в ДМСО (35 мл) запаивали в толстостенную трубку и нагревали до 120°C в течение 45 мин. Затем смесь по каплям добавляли в колбу Эрленмейера, наполненную водой, при интенсивном перемешивании. Непрозрачную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем в течение 20 мин при 0°C. Осадок фильтровали на воронке Бюхнера, и осадок промывали водой и сушили на воронке Бюхнера в течение ночи с получением (R)-4-(4-йодо-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (6,9 г, 16,8 ммоль) Промежуточного соедине-

ния В.

Стадия 6:

К раствору Промежуточного соединения В (2,00 г, 4,88 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (1,04 мл, 5,8 ммоль) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (1,28 мл, 7,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. Смесь разделяли между EtOAc и водой и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой (2×) и хлорида натрия, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 80% EtOAc/смесь изомеров гексана) приводила к получению 2-[[3-[4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (0,67 г, 1,25 ммоль) и 2-[[5-[4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (0,17 г, 0,31 ммоль).

Соединение 86.

Стадия 1:

В круглодонной колбе растворяли 2,6-дифтор-4-йодопиридин-3-карбальдегид (1,76 г, 6,54 ммоль) в DME (15 мл) и добавляли гидразингидрат (535 мкл, чистота 65%, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. К гетерогенному желтому раствору добавляли воду и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученное твердое вещество затем собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме в течение ночи с получением 6-фтор-4-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина.

Стадия 2:

В круглодонной колбе растворяли 6-фтор-4-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (2,18 г, 8,29 ммоль) в ДМСО (30 мл). К этому раствору добавляли (3R)-3-метилморфолин (3,43 г, 33,94 ммоль, 3,85 мл) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи перед медленным охлаждением реакции до комнатной температуры. Медленно добавляли воду в течение 5-10 мин и колбу помещали на ледяную баню, где раствор перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество затем собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе с отсасыванием в течение 1 ч, а затем под вакуумом в течение ночи с получением (3R)-4-(4-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (2,12 г, 6,16 ммоль).

Стадия 3:

В круглодонной колбе растворяли 6-фтор-4-йодо-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (1,54 г, 5,86 ммоль) в DMF (40 мл) и охлаждали до 0°C. В этот раствор добавляли гидрид натрия; 60 мас.% (281,0 мг, 7,03 ммоль, 60% чистоты) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли SEM-Cl (1,46 г, 8,78 ммоль, 1,55 мл) и раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин перед повторным нагревом до комнатной температуры и затем перемешивали еще 1 ч. Добавляли сначала насыщенный NH₄Cl, затем воду и смесь перемешивали 30 мин и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, и сушили в течение ночи при пониженном давлении с получением 2-[(6-фтор-4-йодопиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)метокси]этилтриметилсилан в виде смеси SEM региоизомеров.

Стадия 4:

В круглодонной колбе растворяли 2-[[4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]метокси]этилтриметилсилан (103 мг, 217,11 мкмоль) в ТГФ (1 мл). В этот раствор добавляли 2-метилпропанонитрила (150,15 мг, 2,17 ммоль, 195 мкл) с последующим добавлением LiHMDS (1M, 1,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин и затем нагревали до 100°C в течение 12 мин при микроволновом излучении. Добавляли воду вместе с EtOAc и фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали второй раз EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия перед тем как сушить над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки 15,5 г Gold C18 Isco и элюировали смесью от 10 до 100% вода/MeCN с получением 2-метил-2-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пропаннитрила.

Стадия 5:

В круглодонной колбе растворяли 2-метил-2-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пропаннитрил (690 мг, 1,66 ммоль) в ДХМ (30 мл) и добавляли ТФК (3,80 мл, 50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью колонки 15,5g Gold C18 Isco и элюировали 5 до 100% вода/MeCN с получением 2-метил-2-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пропаннитрила.

Стадия 6:

Раствор 2-метил-2-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пропаннитрила (100 мг, 0,35 ммоль), 5-йодо-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразола (205 мг, 0,7 ммоль), карбоната цезия (285 мг, 0,87 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (100 мг, 0,70 ммоль) в

NMP (1,2 мл) продували азотом в течение 5 мин перед добавлением йодида меди (67 мг, 0,35 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Добавляли воду, смесь перемешивали в течение 30 мин и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении в течение 1 ч. Полученное твердое вещество затем растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью обратной фазы на приборе Combiflash (5 до 100% вода/MeCN в 20 CV с получением 2-метил-2-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-(5-метил-2-тетрагидропиран-2-ил-пиразол-3-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пропаннитрила.

Стадия 7:

В круглодонной колбе растворяли 2-метил-2-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-(5-метил-2-тетрагидропиран-2-ил-пиразол-3-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]пропаннитрил (42 мг, 93 мкмоль) в MeOH (0,5 мл). В этот раствор добавляли HCl в MeOH (1,25 M, 112 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт, используя 15,5 г колонку Gold C18 Isco и элюирование от 5 до 100% воды/MeCN с получением соединения 86. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,97 (дд, J=11,4, 3,5 Гц, 1H), 3,76 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 3,49 (тд, J=11,9, 3,1 Гц, 1H), 3,19 (тд, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,85 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Соединение 99.

Стадия 1:

Раствор 2-[[5-[4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (500 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (8 мл) охлаждали до -78°C и медленно добавляли nBuLi (2,5 M, 0,48 мл). Смесь перемешивали в таком виде в течение 40 мин. Затем к смеси добавляли раствор тетрагидропиран-3-она (27 мкл, 2,78 ммоль) в 1,5 мл ТГФ. Колбу удаляли из бани с сухим льдом и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Смесь затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl и добавляли EtOAc, и фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали два дополнительных раза EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия перед тем как сушить над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-[2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]тетрагидропиран-3-ола.

Стадия 2:

Раствор 3-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-[2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]тетрагидропиран-3-ола (168 мг, 0,325 ммоль), триэтилсилана (291 мг, 2,50 ммоль, 0,4 мл), в ДХМ (1 мл), ТФК (5,96 г, 52,3 ммоль, 4 мл) при к.т. и перемешивали в течение 10 мин. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с использованием обратной-фазовой хроматографии, с получением смеси соединения 99 и соединения 100, которую разделяли с помощью СФХ.

Соединение 121.

Стадия 1:

Раствор Промежуточного соединения С (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (4 мл) охлаждали до -78°C и медленно добавляли nBuLi (2,5 M, 0,19 мл). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем добавляли раствор 8-оксабицикло[3,2,1]октан-3-она (27 мкл, 1,2 ммоль) в 0,4 мл ТГФ. Колбу удаляли из бани с сухим льдом и позволяли смеси нагреться до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Смесь затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Водную фазу экстрагировали два дополнительных раза EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия перед тем как сушить над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2:

Раствор 3-[6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-[2-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-3-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]-8-оксабицикло[3,2,1]октан-3-ол (100 мг, 0,18 ммоль) и триэтилсилан (0,23 мл, 1,42 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали ТФК (2,3 мл, 30 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали, используя хроматографию на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH, затем обратно-фазовую хроматографию, элюируя 0-100% MeCN/H₂O, с получением соединения 121. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,79 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,49-4,40 (м, 3H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,77 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 3,49 (тд, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 4H), 1,81 (дд, J=20,9, 11,5 Гц, 4H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 125.

Стадия 1:

К раствору 2-амино-3-бромпиридина (1,0 г, 5,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) при к.т. добавляли ди-трет-бутилдикарбамат (2,65 г, 12,1 ммоль) и DMAP (35 мг, 0,29 ммоль) с последующим медленным добавлением Et₃N (1,8 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч затем разделяли между водой (50 мл) и ДХМ (40 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (40 мл) и объединенные ор-

ганические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью Combi-Flash (80 g Gold SiO_2), элюируя от 100% смесь изомеров гексана до 35% $EtOAc$ /смесь изомеров гексана в течение 25 мин с получением 1,8 г ди-трет-бутил (3-бромпиридин-2-ил)дикарбамата в виде бесцветного твердого вещества. МС (+ИЭР) m/z 395,1/397,1 (M+Na)

Стадия 2:

Ди-трет-бутил (3-бромпиридин-2-ил)дикарбамат (150 мг, 0,40 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (204 мг, 0,80 ммоль) и ацетат калия (120 мг, 1,21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1 мл), с последующим добавлением $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (33 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и затем нагревали до $85^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь разбавляли $EtOAc$ и фильтровали через колонку с целитом. Летучие компоненты концентрировали с получением трет-бутил (трет-бутоксикарбонил)(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3:

2-[[3-[4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилан (120 мг, 0,22 ммоль), K_3PO_4 (142 мг, 0,66 ммоль), $Pd(dppfCl_2) \cdot CH_2Cl_2$ (9 мг, 0,011 ммоль) и трет-бутил (трет-бутоксикарбонил)(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (186 мг, 0,44 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2 мл). Реакционную смесь продували аргоном и нагревали при $85^\circ C$ в течение 16 ч. Продукт очищали с помощью combiflash (C18, 26 г) используя 5-100% $MeCN$ в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) в течение 20 мин с получением трет-бутил (R)-(трет-бутоксикарбонил)(3-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (35 мг).

Стадия 4:

В раствор трет-бутил (R)-(трет-бутоксикарбонил)(3-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (35 мг, 0,05 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли ТФК (0,40 мл, 5,2 ммоль) и Et_3SiH (0,03 мл, 0,17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 ч. Летучие компоненты выпаривали, а остаток очищали с помощью combi-flash (SiO_2 , 4 г), используя 0-100% гексанов в $EtOAc$ в течение 15 мин с получением (R)-3-(6-(3-метилморфолино)-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (18 мг).

Соединение 126.

Стадия 1:

В виалу для микроволнового реактора загружали (R)-4-(4-йодо-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин (Промежуточное соединение С, 700 мг, 1,30 ммоль), (2-(N-(трет-бутил)сульфамойл)фенил)бороновую кислоту (492 мг, 1,68 ммоль), 2M K_2CO_3 (2 мл, 4 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (75 мг, 0,065 ммоль) и диоксан (7 мл). Виалу герметично закрывали и продували N_2 (3 цикла пониженное давление/ N_2). Смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 5 ч. ЖХМС показала завершение реакции. После охлаждения до к.т., смесь разбавляли $EtOAc$ (40 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с применением $EtOAc$ (70 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (40 г колонка, SiO_2 Gold) элюируя 20-100% $EtOAc$ /смесь изомеров гексана с получением 700 мг (R)-N-(трет-бутил)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)бензенсульфонамида.

Стадия 2:

К раствору (R)-N-(трет-бутил)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)бензенсульфонамида (700 мг, 1,12 ммоль) и триэтилсилана (0,68 мл, 4,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) при к.т. добавляли ТФК (9 мл, 118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, а остаток растворяли в ТФК (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем нагревали до $40^\circ C$ в течение 1 ч и $50^\circ C$ в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и совместно упаривали с DCM (3×). Остаток адсорбировали на силикагеле для очистки с помощью ISCO CombiFlash (24 г колонка Gold SiO_2) элюируя 30-100% $EtOAc$ /смесь изомеров гексана. Фракции содержащие желаемый продукт объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_3CN (3 мл) и воде (5 мл) для лиофилизации с получением 350 мг (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)бензолсульфонамида в виде светло-желтой пены. +ИЭР [M+1]: 440,2. Чистота по ВЭЖХ при 254 нм: > 99%, 10-90% CH_3CN/H_2O (+0,1% муравьиной кислоты) в течение 20 мин. 1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО): δ 12,83 (с; 1H); 8,11-8,13 (м; 1H); 7,86 (с; 1H); 7,68-7,72 (м; 2H); 7,61 (с; 1H); 7,50-7,52 (м; 1H); 7,42 (с; 2H); 6,83 (с; 1H); 6,80 (с; 1H); 4,33-4,38 (м; 1H); 4,08 (д; J=13,32 Гц; 1H); 3,97-4,00 (м; 1H); 3,73-3,76 (м; 1H); 3,64-3,68 (м; 1H); 3,49-3,55 (м; 1H); 3,15-3,21 (м; 1H); 1,22 (д; J=6,61 Гц; 3H).

Соединение 138.

Стадия 1:

(3R)-4-[4-йодо-1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил]-3-метилморфолин (500 мг, 0,943 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (359 мг, 1,41 ммоль) и ацетат калия (324 мг, 3,30 ммоль) объединяли в ДМФА (5 мл) и этот раствор дегазировали барботированием N₂ через смесь с обработкой ультразвуком в течение 10 мин. Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (69 мг, 0,0943 ммоль) затем добавляли и смесь повторно дегазировали в течение 5 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 95°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и распределяли между EtOAc и водой (3 объема каждого). Органический слой промывали водой (2×3 объема), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Продукт затем очищали с помощью combiflash (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана).

Стадия 2:

К раствору (3R)-4-[1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил]-3-метилморфолина (220 мг, 0,415 ммоль) и 3-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (200 мг, 0,830 ммоль) в ДМФА (9 мл) добавляли водн. K₂CO₃ (1,1 мл, 1,24 ммоль) и затем комплекс Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (68 мг, 0,083 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Смесь охлаждали до к.т. и распределяли между EtOAc и водой (3 объема каждого). Органический слой промывали водой (2×3 объема), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Продукт затем очищали с помощью combiflash (0-100%EtOAc/смесь изомеров гексана).

Стадия 3:

3-[1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (120 мг, 0,213 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3,0 мл, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, остаток разводили в ДМСО (1 мл) и очищали продукт с помощью обратно-фазовой combiflash (5-95% MeCN/вода). +ИЭР [M+1]: 445,0. Чистота по ВЭЖХ при 254 нм: > 99%, 10-90% CH₃CN/H₂O (+0,1% муравьиной кислоты) в течение 20 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,81 (с, 1H), 7,84 (шир. м, 2H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,86-6,77 (м, 2H), 6,45 (с, 2H), 4,48 (с, 1H), 4,11 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,07-3,93 (м, 1H), 3,75 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,64 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,49 (т, J=11,1 Гц, 1H), 3,20 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 139.

Стадия 1:

В раствор [1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]бороновой кислоты (250 мг, 0,558 ммоль) и 3-бром-6-метилпиридин-2-амин (0,33 мл, 1,12 ммоль) в ДМФА (9 мл) добавляли K₂CO₃ (1,1 мл, 1,67 ммоль) и продували азотом, затем добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (91 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 10 мин и затем смесь охлаждали до к.т. и разделяли между EtOAc и водой (3 объема каждого). Органический слой промывали водой (2×3 объема), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Продукт затем очищали с помощью combiflash (0-100%EtOAc/смесь изомеров гексана).

Стадия 2:

3-[1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]-6-метилпиридин-2-амин (250 мг, 0,490 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (4,0 мл, 0,49 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C и контролировали прохождение реакции с помощью УВЭЖХ-МС. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до к.т. и на следующий день концентрировали досуха. Продукт очищали с помощью обратно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN/вода). +ИЭР [M+1]: 391,0 Чистота по ВЭЖХ при 254 нм: > 99%, 10-90% CH₃CN/H₂O (+0,1% муравьиной кислоты) в течение 20 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,81 (с, 1H), 7,84 (шир., 2H), 7,59 (шир., 1H), 6,82-6,76 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,09 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,97 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,75 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,64 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,49 (т, J=10,6 Гц, 1H), 3,19 (т, J=13,0 Гц, 1H), 2,55-2,50 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 149.

Стадия 1:

К раствору Промежуточного соединения С (690 мг, 1,28 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (170 мг, 1,27 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор нагревали до 65°C в течение 1 ч, затем добавляли дополнительно 138 мг N-хлорсукцинимид и перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле элюируя 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 2-[[5-[5-хлор-4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (240 мг).

Стадия 2:

К раствору 2-[[5-[5-хлор-4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пи-

разол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (107 мг, 0,187 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-(трифторметил)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (0,33 мл, 0,382 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли K_3PO_4 (0,50 мл, 0,560 ммоль). Вialу продували азотом, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг, 0,0373 ммоль) и нагревали до 110°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе. Раствор разбавляли водой и ДХМ и фильтровали через фазовый сепаратор. Водную фазу промывали дважды ДХМ и объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3:

К раствору неочищенного 2-[[5-[5-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]пиразол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана (110 мг, 0,186 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 0,2 мл триэтилсилана и 1 мл ТФК. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием обратно-фазовой хроматографии элюируя 0-100% MeCN/H₂O с последующей дополнительной очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии элюируя 0-10% MeOH/ДХМ с получением желаемого продукта в виде 1:1 смеси атропоизомеров, которую использовали для биологического тестирования. Следующая очистка с помощью СФХ привела к получению двух отдельных атропоизомеров (соответственно 4,0 мг, 6,8% и 4,7 мг, 8,0%). МС: m/z: 463,2.

Соединение 150.

Стадия 1:

2,6-дифтор-4-йодопиридин-3-карбоксальдегид (9,00 г, 33,5 ммоль) растворяли в ДМСО (330 мл) и добавляли (3R)-3-метилморфолин (3,8 мл, 33,3 ммоль). Раствор нагревали при 120°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали и добавляли по каплям в воду (1,5 л) с активным перемешиванием. Затем добавляли лед и суспензию перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Твердые вещества фильтровали и сушили при пониженном давлении в течение 15 ч. Полученное бежевое твердое вещество (10,9 г) растворяли в минимальном количестве ДХМ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0 до 100% EtOAc/смесь изомеров гексана градиент) с получением 2-фтор-4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридина-3-карбальдегида (6,36 г, 18,16 ммоль) в виде бежевого твердого вещества.

Стадия 2:

К раствору 2-фтор-4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридина-3-карбальдегида (5,86 г, 16,7 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) и воде (6,5 мл) при к.т. добавляли 2-метил-2-бутен (82 мл, 164 ммоль), хлорит натрия (7,56 г, 83,6 ммоль) и моноосновный фосфат натрия-дигидрат (2,64 г, 16,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Насыщенный водн. раствор сульфита натрия медленно добавляли к смеси с последующим добавлением муравьиной кислоты до кислого pH. Добавляли EtOAc и фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали 3 раза EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бежевого твердого вещества. Полученное вещество растирали в Et₂O в течение 30 мин до того, как фильтровали с получением 2,06 г практически белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали и очищали на 100 г C18 колонке используя градиент 0 до 100% MeCN/вода с получением дополнительных 2,83 г бежевого твердого вещества с общей массой 4,89 г 2-фтор-4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты.

Стадия 3:

К 2-фтор-4-йодо-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (4,89 г, 13,4 ммоль) в ДМФА (67 мл) добавляли азаниумил-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]аммоний дихлорид (4,65 г, 16,0 ммоль) с последующим добавлением 2,6-лутидина (12 мл, 100 ммоль). Затем добавляли NATU (6,17 г, 16,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Раствор затем добавляли по каплям в воду (400 мл) с активным перемешиванием с получением суспензии, которую перемешивали в течение 1 ч до фильтрования. Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении в течение 15 ч с получением 2-фтор-4-йодо-N-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридина-3-карбогидразида (7,48 г, 13,2 ммоль) в виде бежевого твердого вещества.

Стадия 4:

2-фтор-4-йод-N-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбогидрид (2,00 г, 3,53 ммоль) растворяли в DMF (70 мл) и добавляли NaNH (285 мг, 7,13 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем медленно нагревали до 60°C в течение 30 мин. Добавляли воду, раствор хлорида натрия и EtOAc и фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали 3 раза EtOAc и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0 до 10% MeOH/ДХМ градиент) с получением 4-йодо-1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-она (1,19 г, 2,18 ммоль) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 5:

К раствору 4-йодо-1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2H-

пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она (100 мг, 0,183 ммоль) и 2-трифторметилфенилбороновой кислоты (87 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл) добавляли K_2CO_3 (0,28 мл, 0,55 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг, 0,037 ммоль) и нагревали до 110°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Добавляли воду вместе с ДХМ и фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали 3× ДХМ и органические экстракты объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[2-[(4-метоксифенил)метил]пиразол-3-ил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она (103 мг, 0,182 ммоль) в виде черного твердого вещества. Вещество использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 6.

Неочищенный продукт из стадии 5 растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 100% MeCN/воды) с получением 6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1-(1H-пиразол-5-ил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она (35 мг, 0,079 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. 1H ЯМР (400М Гц, ДМСО- d_6) δ 12,60 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,73 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,48 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,73 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=11,4, 2,7$ Гц, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,17 (тд, $J=12,7, 12,2, 3,5$ Гц, 1H), 1,20 (дд, $J=10,9, 6,6$ Гц, 3H).

Пример 2. Ферментативный анализ ATR/ATRIP

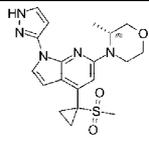
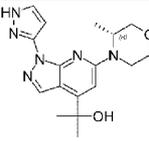
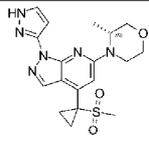
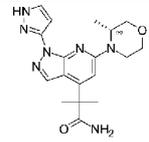
Для определения активности киназы ATR использовали систему AlphaScreen для измерения фосфорилирования субстратного белка p53. Рекombинантный очищенный ATR/ATRIP (Eurofins кат. № 14-953) в конечной концентрации 0,63 нМ в буфере для анализа (50 мМ Hepes pH 7,4, 0,1 мМ ванадата, 0,5 мМ ДТТ, 0,1 мМ ЭДТА, 5 мМ $MnCl_2$, 0,01% Brij-30, 1% глицерина, 0,05% БСА) смешивали с соединением, серийно разбавленным в 10% ДМСО. Конечная концентрация ДМСО составляла 1,25%. К смеси фермент: соединение добавляли предварительно приготовленную смесь GST-меченного p53 (полноразмерный, Enzo Life Sciences, кат. № BML-FW9370) и аденозин-5'-трифосфата, АТФ (Sigma-Aldrich, кат. № 10519979001, Roche Diagnostic) в буфере для анализа до конечной концентрации 25 нМ GST-p53 и 3 мкМ АТФ. Реакции в реакционной смеси давали возможность протекать при комнатной температуре в течение 1 ч, затем ее останавливали добавлением предварительной приготовленной смеси антитела к фосфор-p53 (Ser 15) (New England Biolabs Cat # 9284S) в соотношении 1:3000 окончательного разведения, 14,3 мкг/мл донорных, покрытых глутатионом, гранул (PerkinElmer Life Sciences кат. № 6765301) и 14,3 мкг/мл акцепторных, покрытых белком А, гранул (PerkinElmer Life Sciences кат. № 670137) конечная концентрация гранул в буфере (60 мМ ЭДТА в 50 мМ Трис, pH 7,4 и 0,1% БСА). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 4 часов и считывали на BMG Polarstar с использованием специальных фильтров для AlphaScreen. Анализ проводили в 96-луночном формате с использованием белых полипропиленовых планшетов с половинной площадью (Costar кат. № 3693). Значения IC_{50} определялись с использованием 4-параметрического алгоритма подбора.

Пример 3. Анализ ATR в клетках HeLa

HeLa S3 клетки высевали в 384-луночные планшеты при плотности 16 тыс. клеток на 25 мкл лунку в обычных средах F-12K 10% FBS и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO_2 . Среду затем заменяли на 20 мкл на лунку Opti-MEM без фенолового красного и в планшет для анализа добавляли 5 мкл серийно разведенных до конечной концентрации в ДМСО 0,5% соединений. Клетки и соединения инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин перед добавлением 5 мкл гемцитабина до конечной концентрации 1,5 мкМ. Планшет инкубировали при 37°C, 5% CO_2 в течение 3,5 до 4 ч. Среду удаляли, и клетки лизировали в 15 мкл буфера для лизирования PerkinElmer в течение 10-20 мин; затем 4 мкл лизатов переносили на белый 384-луночный планшет proxi ((PerkinElmer Life Sciences, кат. № 6008280). Количественную оценку фосфорилирования CHK1 по Ser345 проводили с использованием Alphascreen SureFire CHK1 p-Ser345 (PerkinElmer Life Sciences, кат. № TGRCHK1S10K) и белка Alphascreen A. (PerkinElmer Life Sciences, кат. № 67060617C). Планшет считывали на Envision с использованием специальных фильтров для AlphaScreen. Значения IC_{50} определялись с использованием 4-параметрического алгоритма подбора.

Примерные полученные соединения и их активности в ферментативных анализах ATR/ATRIP представлены в табл. 2 ниже.

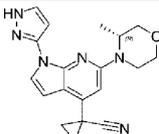
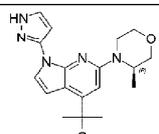
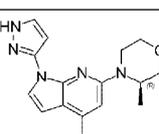
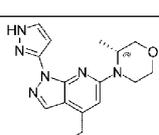
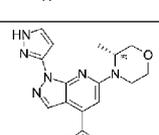
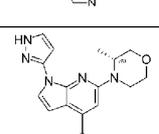
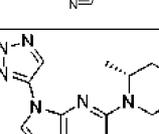
Таблица 2

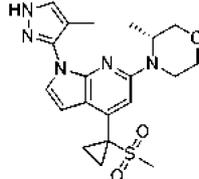
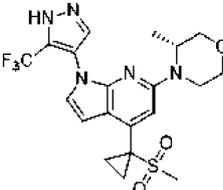
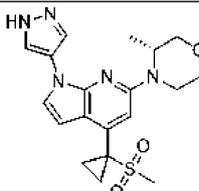
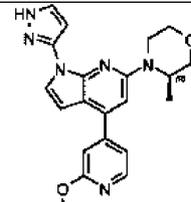
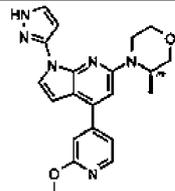
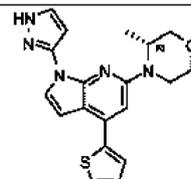
Соединение	Способ	Структура	ATR IC50 (нМ)	МС (+ИЭР) [M+1]
1	A		57	m/z 441,1
2	E		40	m/z 343,2
3	D		9	m/z 403,1
4	F		56	m/z 370,2

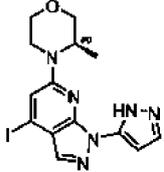
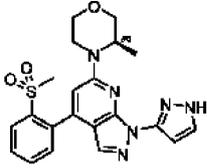
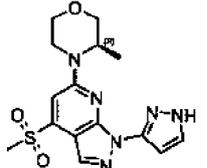
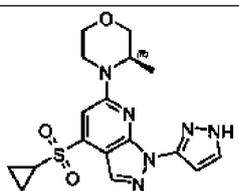
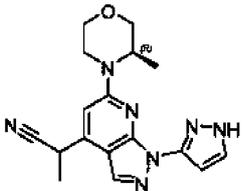
5	F		3	m/z 392,2
6	B		425	m/z 438,2
7	B		403	m/z 365,2
8	G		316	m/z 438,9
9	B		371	m/z 375,1
10	H		1600	m/z 342,1
11	B		101	m/z 351,2
12	B		379	m/z 369,2

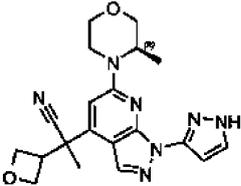
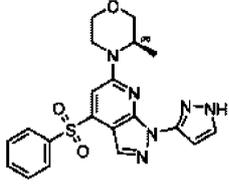
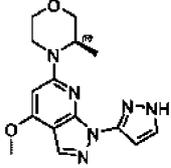
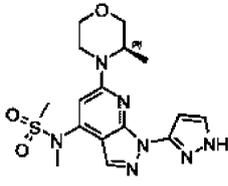
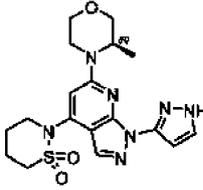
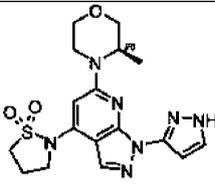
13	B		1650	m/z 362,2
14	B		1150	m/z 376,2
15	B		1870	m/z 361,2
16	B		1520	m/z 391,2
17	B		1210	m/z 376,2
18	I		1940	m/z 397,2
19	I		540	m/z 431,2
20	B		229	m/z 422,2

21	B		828	m/z 405,2
22	B		876	m/z 390,2
23	I		264	m/z 328,2
24	F		6	m/z 352,2
25	B		1500	m/z 382,2
26	B		860	m/z 370,2
27	F		135	m/z 364,2
28	F		4	m/z 378,2

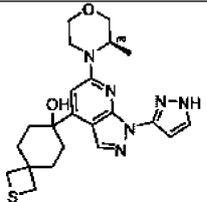
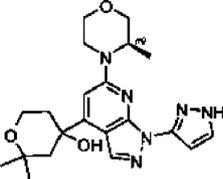
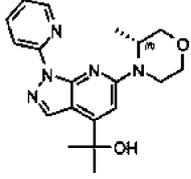
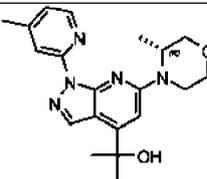
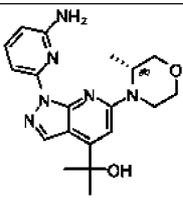
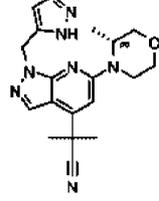
29	B		580	m/z 349,2
30	E		284	m/z 356,2
31	F		1420	m/z 326,2
32	F		54	m/z 324,2
33	J		154	m/z 369,1
34	B		451	m/z 364,1
35	A		>1000	

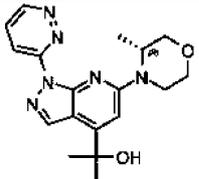
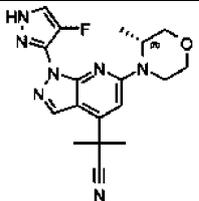
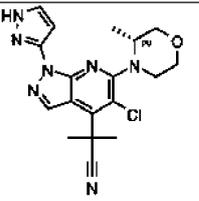
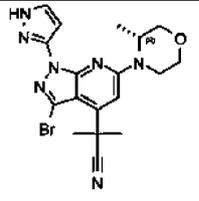
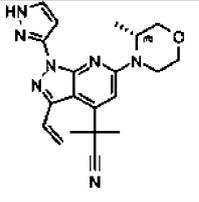
36	A		>1000	
37	A		>1000	
38	A		>1000	
39	B		>10000	
40	B		>10000	
41	B		>10000	

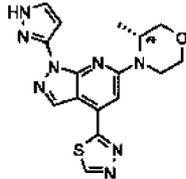
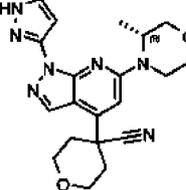
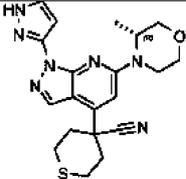
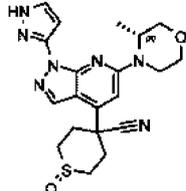
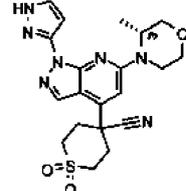
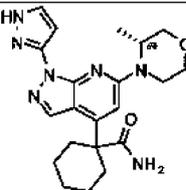
42	L		32	410,72
43	M		10	438,87
44	O		27	362,86
45	O		5	388,82
47	O		12	338,16
48	M		5	379,13

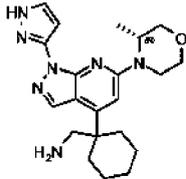
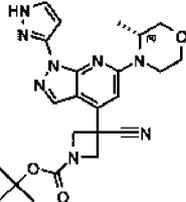
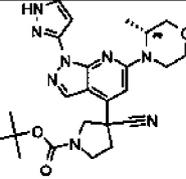
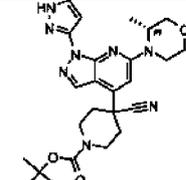
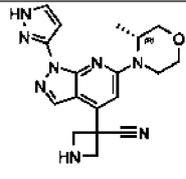
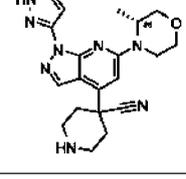
49	M		11	393,86
50	O		116	425,13
51	O		141	314,93
52	O		8	391,87
53	O		9	417,89
54	O		23	403,89

55	O		13	384,1
56	N		<5	383,97
57	N		11	384,97
58	N		6	424,0
59	N		10	422,08
60	N		37	398,18

61	N		2	441,19
62	N		19	413,25
63	E		11	354,2
64	E		92	368,2
65	E		104	369,2
66	F		448	366,2

67	E		198	355,2
68	F		1340	370,2
69	F		554	386,1
70	P		<5	430,2
71	P		<5	378,2

72	J		94	369,1
73	O		3	394,2
74	O		8	410,2
75	O		29	426,2
76	O		36	442,1
77	O		5	410,3

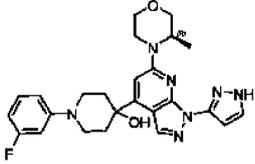
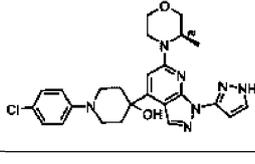
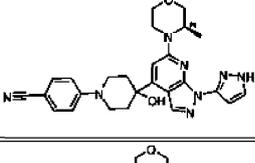
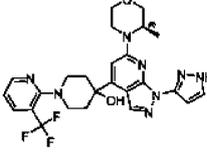
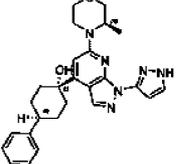
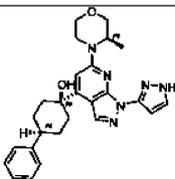
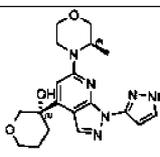
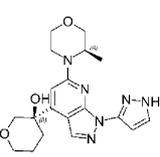
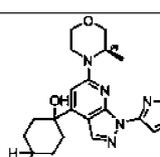
78	O		24	396,3
79	O		30	465,3
80	O		6	479,3
81	O		8	493,25
82	O		17	365,2
83	O		22	393,2

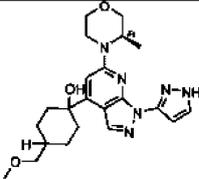
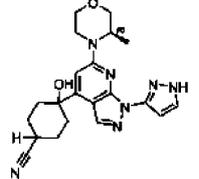
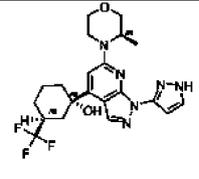
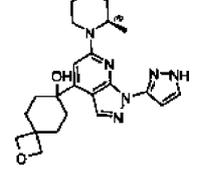
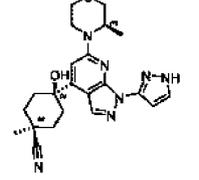
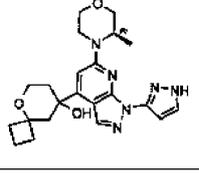
84	O		9	379,2
86	Q		<5	365,85
87	O		10	383,24
88	M		30	404,15
89	M		31	439,2
90	F		165	351,91
91	M		<5	379,13
92	M		8	439,07

В табл. 2 столбец "Способ" указывает на описанный выше подготовительный способ, использованный для получения соединений.

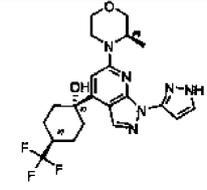
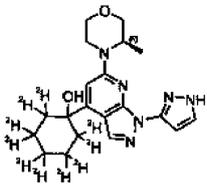
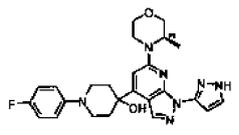
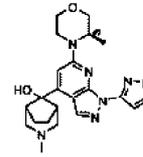
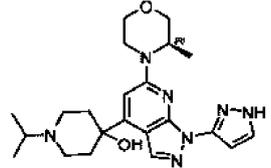
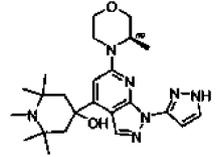
Примеры полученных соединений и их активности ингибирования ATR в анализе целых клеток HeLa S3 показаны в табл. 3 ниже.

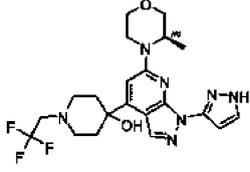
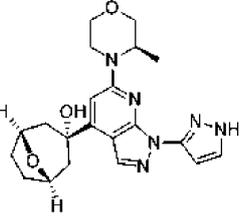
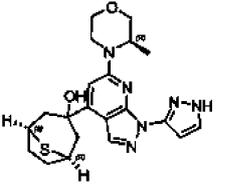
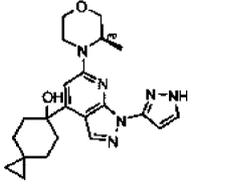
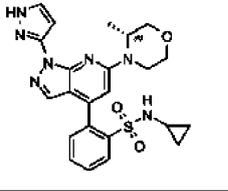
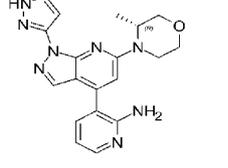
Таблица 3

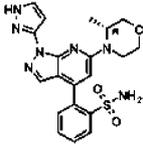
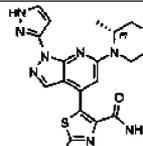
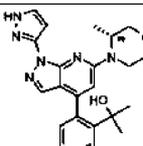
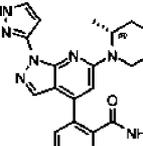
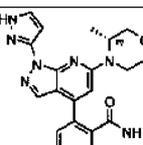
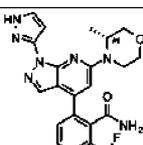
Соединение	Способ	Структура	HeLa S3 ATR IC50 (нМ)	МС (+ИЭР) [M+1]
93	N		0,5	478,1
94	N		1,9	494,1
95	N		2,0	485,14
96	N		20	529,28
97	N		0,9	459,18
98	N		1,2	458,92
99	N		3,0	385,17
100	N		2,0	385,03
101	N		1,0	412,92

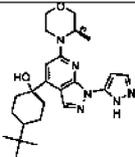
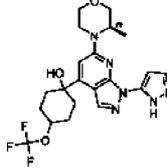
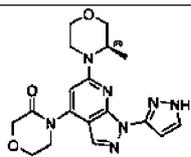
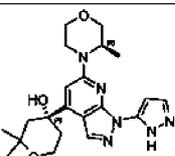
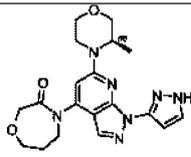
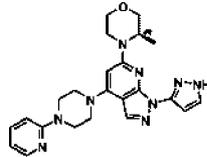
102	N		0,9	427,19
103	N		1,7	407,87
104	N		2,4	451,22
105	N		1,1	426,06
106	N		3,3	422,08
107	N		2,0	425,13

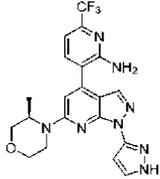
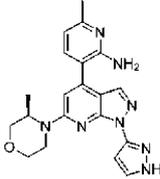
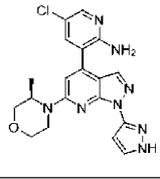
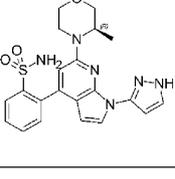
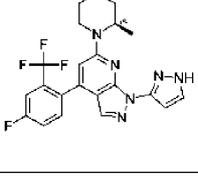
108	N		1,3	448,9
109	N		17	440,13
110	N		0,7	453,28
111	N		2,4	399,97
112	N		0,8	438,94
113	N		2,1	439,34

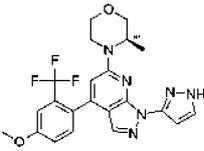
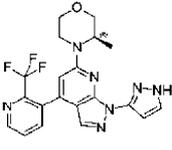
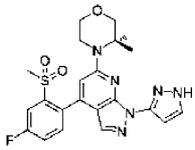
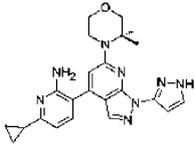
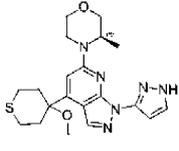
114	N		0,8	451,09
115	N		1,5	393,27
116	N		1,2	479,03
117	N		38	424,93
118	N		6,4	426,26
119	N		14	454,27

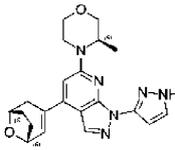
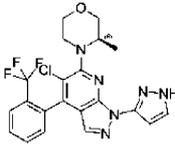
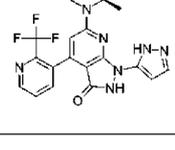
120	N		1,2	466,16
121	N		0,9	411,32
122	N		1,1	427,12
123	N		0,9	409,13
124	M		63	480,2
125	M		11	377,1

126	M		17	440,2
127	M		7,0	425,2
128	M		2,4	419,3
129	M		11	405,20
130	M		13	438,20
131	M		1,8	472,20

132	N		1,9	439,20
133	N		1,5	466,89
134	O		41	385,1
135	N		3,4	413,18
136	O		46	398,18
137	O		2,1	446,37

138	R		9,4	445,0
139	M		4,2	391,0
140	M		7,2	411,1/413,1
141	B		9,3	439,9
142	M		3,6	447,0

143	M		7,2	459,2
144	M		1,3	430,2
145	M		3,8	457,1
146	M		3,1	417,3
147	N		0,8	416,2

148	M		2,5	393,1
149	S		27	463,2, 465,2
150	T		7,8	445,3
151	T		9,1	446,1
152	T		22	455,1

В табл. 3 столбец "Способ" указывает на описанный выше подготовительный способ, использованный для получения соединений.

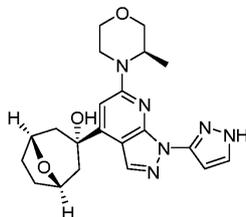
Другие варианты осуществления

Различные модификации и вариации описанного изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники без отступления от объема и сущности изобретения. Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что заявляемое изобретение не должно быть чрезмерно ограничено такими конкретными вариантами осуществления. Действительно, подразумевается, что различные модификации описанных способов осуществления изобретения, которые очевидны специалистам в данной области техники, входят в объем изобретения.

Другие варианты осуществления указаны в формуле изобретения.

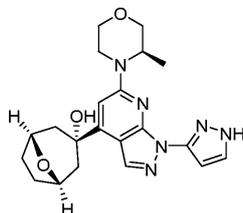
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы

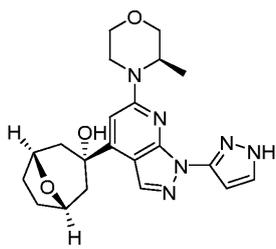


или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы



3. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы



и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

4. Способ ингибирования киназы ATR в клетке, экспрессирующей киназу ATR, включающий введение в контакт клетки с соединением по п.1 или 2.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку субъекта.

6. Способ лечения субъекта, нуждающегося в ингибировании киназы ATR, включающий введение субъекту соединения по п.1 или 2.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что субъект страдает и нуждается в лечении заболевания или состояния, имеющего симптом гиперпролиферации клеток.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой онкологическое заболевание.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой карциному, саркому, аденокарциному, лейкоз или меланому.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой карциному, выбранную из группы, состоящей из медуллярной карциномы щитовидной железы, наследственной медуллярной карциномы щитовидной железы, ацинарной карциномы, ацинозной карциномы, аденоцистной карциномы, аденоидно-кистозной карциномы, аденоматозной карциномы, карциномы коры надпочечников, альвеолярной карциномы, альвеолярно-клеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, базоцеллюлярной карциномы, базалоидной карциномы, базально-плоскоклеточной карциномы, бронхоальвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхогенной карциномы, церебриформной карциномы, холангиоцеллюлярной карциномы, хорионической карциномы, коллоидной карциномы, комедонной карциномы, карциномы тела, криброзной карциномы, карциномы *en cuirasse*, карциномы кожи, цилиндрической карциномы, карциномы цилиндрических клеток, протоковой карциномы, твердой карциномы, эмбриональной карциномы, энцефалоидной карциномы, эпидермоидной карциномы, эпителиальной аденоидной карциномы, экзофитной карциномы, карциномы *ex ulcere*, фиброзной карциномы, желатиноподобной карциномы, желатинозной карциномы, гигантоклеточной карциномы, карциномы из гигантских клеток, железистой карциномы, гранулезно-клеточной карциномы, карциномы матрикса волос, гематоидной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы клеток Гуртла, гиалиновой карциномы, гипернефроидной эмбриональной карциномы, ранней эмбриональной карциномы, карциномы *in situ*, внутриэпидермальной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, карциномы Кромпечера, карциномы из клеток Кульчицкого, крупноклеточной карциномы, лентикулярной карциномы, карциномы из чечевицеобразных клеток, липоматозной карциномы, лимфоэпителиальной карциномы, медуллярной карциномы, карциномы костного мозга, меланотической карциномы, карциномы *molle*, муцинозной карциномы, карциномы *muscarum*, мукоцеллюлярной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, карциномы слизистой оболочки, слизистой карциномы, миксоматодной карциномы, носоглоточной карциномы, овсяноклеточной карциномы, оссифицирующей карциномы, остеоидной карциномы, папиллярной карциномы, перипортальной карциномы, преинвазивной карциномы, карциномы шиповидных клеток, слизиобразующей карциномы, почечно-клеточной карциномы почки, карциномы из резервных клеток, саркоматодной карциномы, шнейдеровской карциномы, скirrosной карциномы, карциномы мошонки, перстневидно-клеточной карциномы, простой карциномы, мелкоклеточной карциномы, соланоидной карциномы, сфероидно-клеточной карциномы, веретено-клеточной карциномы, губчатой карциномы, плоскоклеточной карциномы, карциномы из плоских клеток, волоконной карциномы, телеангиэктатической карциномы, карциномы гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточной карциномы, карциномы *tuberosum*, туберозной карциномы, бородавчатой карциномы и ворсинчатой карциномы.

11. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой саркому, выбранную из группы, состоящей из хондросаркомы, фибросаркомы, лимфосаркомы, меланосаркомы, миксосаркомы, остеосаркомы, саркомы Абемети, инфильтрирующей липомы, липосаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, амелобластосаркомы, ботриоидной саркомы, хлорлейкоза, хориокарциномы, эмбриональной саркомы, саркомы опухоли Вильмса, саркомы эндометрия, стромальной саркомы, саркомы Юинга, фасциальной саркомы, фибробластической саркомы, гигантоклеточной саркомы, гранулоцитарной саркомы, саркомы Ходжкина, идиопатической множественной геморрагической саркомы,

иммунобластной саркомы В-клеток, лимфомы, иммунобластной саркомы Т-клеток, саркомы Дженсена, саркомы Капоши, саркомы Купфера, ангиосаркомы, лейкосаркомы, злокачественной мезенхимомы, паростальной саркомы, ретикулоцитарной саркомы, саркомы Руса, саркомы серозной кисты, синовиальной саркомы или телеангиэкталтической саркомы.

12. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой лейкоз, выбранный из группы, состоящей из нелимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого гранулоцитарного лейкоза, хронического гранулоцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, алейкемического лейкоза, лейкоцитемического лейкоза, базофильного лейкоза, лейкоза бластных клеток, лейкоза крупного рогатого скота, хронического миелоцитарного лейкоза, кожного лейкоза, эмбрионального лейкоза, эозинофильного лейкоза, лейкоза Гросса, волосисто-клеточного лейкоза, гемобластного лейкоза, гемоцитобластного лейкоза, гистиоцитарного лейкоза, лейкоза стволовых клеток, острого моноцитарного лейкоза, лейкопенического лейкоза, лимфатического лейкоза, лимфобластного лейкоза, лимфоцитарного лейкоза, лимфогенного лейкоза, лимфолейкоза, лимфосаркома-клеточного лейкоза, лейкоза тучных клеток, мегакариоцитарного лейкоза, микромиелобластного лейкоза, моноцитарного лейкоза, миелобластного лейкоза, миелоцитарного лейкоза, миелоидного гранулоцитарного лейкоза, миеломоноцитарного лейкоза, лейкоза Негели, лейкоза плазматических клеток, множественной миеломы, плазмоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза из клеток Ридера, лейкоза Шиллинга, лейкоза стволовых клеток, сублейкемического лейкоза и недифференцированного клеточного лейкоза.

13. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой меланому, выбранную из группы, состоящей из акральнo-лентигинозной меланомы, амеланотической меланомы, доброкачественной ювенильной меланомы, меланомы Клаудмана, меланомы S91, меланомы Хардинга-Пасси, ювенильной меланомы, меланомы типа злокачественного лентиги, злокачественной меланомы, узловой меланомы, подногтевой меланомы и меланомы поверхностного распространения.

14. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой онкологическое заболевание предстательной железы, онкологическое заболевание щитовидной железы, онкологическое заболевание эндокринной системы, онкологическое заболевание головного мозга, онкологическое заболевание груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, онкологическое заболевание головы и шеи, онкологическое заболевание печени, онкологическое заболевание почки, онкологическое заболевание легких, немелкоклеточный рак легких, меланому, мезотелиому, онкологическое заболевание яичников, саркому, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание матки, медуллобластому, онкологическое заболевание ампулярного отдела толстой кишки, колоректальное онкологическое заболевание и онкологическое заболевание поджелудочной железы.

15. Способ по п.8, отличающийся тем, что онкологическое заболевание представляет собой болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, онкологическое заболевание яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, онкологическое заболевание, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, онкологическое заболевание мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, онкологическое заболевание яичка, лимфому, онкологическое заболевание щитовидной железы, нейробластому, онкологическое заболевание пищевода, онкологическое заболевание мочеполовых путей, злокачественную гиперкальциемию, онкологическое заболевание эндометрия, онкологическое заболевание коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медулярное онкологическое заболевание щитовидной железы, медулярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальное онкологическое заболевание, папиллярное онкологическое заболевание щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или онкологическое заболевание предстательной железы.

16. Способ по п.7, отличающийся тем, что субъект страдает от и нуждается в лечении предзлокачественного состояния.

