

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393256** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.03.14

(22) Дата подачи заявки
2022.05.26

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ 1 КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ (CHK1) И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(31) 63/193,990

(32) 2021.05.27

(33) US

(86) PCT/US2022/031141

(87) WO 2022/251502 2022.12.01

(71) Заявитель:
БАУНДЛЕСС БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Пинкертон Энтони Б., Мейер Стефен
Тодд, Може Жак, Труонг Йен Фам
Хонг, Элдсон Рэчелл Дженетт (US)

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

(57) В настоящем документе предложены соединения и способы лечения рака. Способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора Chk1, описанного в настоящем документе.

A1

202393256

202393256

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579926EA/042

ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ 1 КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ (CHK1) И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным номером 63/193,990, поданной 27 мая 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для ингибирования киназы 1 контрольной точки (Chk1).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Киназы контрольных точек (Chks) представляют собой протеинкиназы, которые вовлечены в контроль клеточного цикла. Были идентифицированы два подтипа киназы контрольной точки: Chk1 и Chk2. Chk1 является центральным компонентом контрольного алгоритма генома и ключевым регулятором клеточного цикла и выживания клеток. Chk1 необходима для инициации контрольных точек повреждения ДНК, и недавно было показано, что она играет роль в нормальном (не нарушенном) клеточном цикле. Chk1 влияет на различные стадии клеточного цикла, включая S фазу, G2/M переход и M фазу. Помимо опосредования контрольных точек клеточного цикла, Chk1 также способствует процессам репарации ДНК, транскрипции генов, развитию эмбрионов, клеточным ответам на ВИЧ инфекцию и жизнеспособности соматических клеток.

[0004] Chk1 необходима для поддержания целостности генома. Chk1 контролирует репликацию ДНК в не нарушенных клеточных циклах и отвечает на генотоксический стресс, если он присутствует. Chk1 распознает нестабильность цепи ДНК во время репликации и может остановить репликацию ДНК, чтобы дать время механизмам репарации ДНК восстановить геном. Недавно было показано, что Chk1 опосредует механизмы репарации ДНК, активируя различные факторы репарации. Более того, Chk1 связан с тремя конкретными аспектами S-фазы, которые включают регуляцию активации позднего начала, контроль процесса элонгации и поддержание стабильности ДНК-репликативной вилки.

[0005] В ответ на повреждение ДНК, Chk1 является важным трансдуктором сигнала для активации контрольной точки G2/M. Активация Chk1 удерживает клетку в G2 фазе до тех пор, пока она не будет готова перейти в митотическую фазу. Эта задержка дает время для репарации ДНК или для гибели клеток, если повреждение ДНК необратимо. Chk1 должна инактивироваться, чтобы клетка перешла из G2 фазы в митоз, уровни экспрессии Chk1 опосредуются регуляторными белками.

[0006] Chk1 играет регуляторную роль в контрольной точке сборки веретена

деления; однако взаимосвязь менее ясна по сравнению с контрольными точками на других стадиях клеточного цикла. Во время этой фазы, активирующий элемент Chk1 одноцепочечной ДНК (оцДНК) не может генерироваться, что предполагает альтернативную форму активации. Исследования на клетках куриной лимфомы с дефицитом Chk1 показали повышенный уровень геномной нестабильности и невозможность остановки во время фазы контрольной точки сборки веретена деления в митозе. Кроме того, гаплонедостаточность эпителиальных клеток молочной железы свидетельствует о смещении хромосом и аномальной сегрегации. Эти исследования показывают, что истощение Chk1 может привести к дефектам контрольной точки веретена, что приводит к митотическим аномалиям.

[0007] Повреждение ДНК вызывает активацию Chk1, что облегчает инициацию ответа на повреждение ДНК (DDR) и контрольных точек клеточного цикла. Ответ на повреждение ДНК представляет собой сеть сигнальных путей, которая приводит к активации контрольных точек, репарации ДНК и апоптозу для ингибирования прохождения поврежденных клеток через клеточный цикл.

[0008] Chk1 регулируется ATR посредством фосфорилирования, образуя путь ATR-Chk1. Этот путь распознает оцДНК, что может быть результатом УФ-индуцированного повреждения, репликационного стресса и межцепочечного перекрестного сшивания. Часто оцДНК может быть результатом аномальной репликации во время S фазы из-за разобщения ферментов репликации геликазы и ДНК полимеразы. Эти структуры оцДНК привлекают ATR и в конечном итоге активируют путь контрольной точки.

[0009] Однако активация Chk1 зависит не только от ATR; часто необходимы промежуточные белки, участвующие в репликации ДНК. Регуляторные белки, такие как белок репликации A, Claspin, Tim/Tipin, Rad 17, TopBP1, могут участвовать в активации Chk1. Дополнительные белковые взаимодействия участвуют в индукции максимального фосфорилирования Chk1. Активация Chk1 также может быть ATR-независимой за счет взаимодействия с другими протеинкиназами, такими как PKB/AKT, MAPKAPK и p90/RSK.

[0010] Chk1 взаимодействует со многими нижестоящими эффекторами чтобы индуцировать остановку клеточного цикла. В ответ на повреждение ДНК, Chk1 в первую очередь фосфорилирует Cdc25, что приводит к его протеасомной деградации. Деградация оказывает ингибирующее действие на образование циклинзависимых киназных комплексов, которые являются ключевыми движущими силами клеточного цикла. Благодаря таргетированию Cdc25, остановка клеточного цикла может происходить в несколько моментов времени, включая G1/S переход, S фазу и G2/M переход. Более того, Chk1 может косвенно таргетировать Cdc25 через фосфорилирование Nek11.

[0011] Было показано, что Chk1 опосредует механизмы репарации ДНК и делает это путем активации факторов репарации, таких как ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), FANCE, Rad51 и TLK. Chk1 способствует стабилизации репликативной

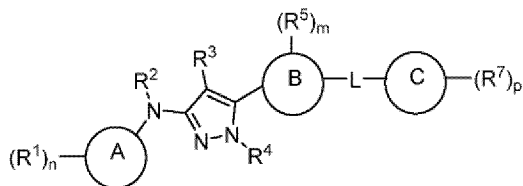
вилки во время репликации и репарации ДНК, однако необходимы дополнительные исследования для определения основных взаимодействий.

[0012] Существует потребность в ингибиторах Chk1, которые являются мощными ингибиторами контрольных точек клеточного цикла и могут эффективно действовать как потенциаторы агентов, повреждающих ДНК, для удовлетворения потребности в безопасном и эффективном лечении рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] В настоящем документе описаны ингибиторы Chk1, которые можно использовать при лечении рака.

[0014] В настоящем документе описано соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I),

где:

Кольцо А представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R¹ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R¹ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равен 0-4;

R² представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R⁵ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -

$C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^5 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равен 0-4;

L представляет собой $-O-$ или $-NR^6-$;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо C представляет собой циклоалкил;

каждый R^7 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^7 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равен 0-8;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом;

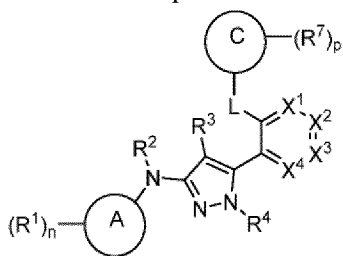
каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 -

C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом или C₁-C₆аминоалкилом;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом или C₁-C₆аминоалкилом.

[0015] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (Ia)

где:

X¹ представляет собой N или CR^{5a};

X² представляет собой N или CR^{5b};

X³ представляет собой N или CR^{5c};

X⁴ представляет собой N или CR^{5d};

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

[0016] В настоящем документе также описана фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0017] В настоящем документе также описан способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0018] В настоящем документе также описан способ ингибирования СНК1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0019] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки для конкретных целей, указанных в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0020] Используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «агент» включает множество таких агентов, и ссылка на «клетку» включает ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и так далее. Когда в настоящем документе используются диапазоны для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что в них включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин «примерно» при упоминании числа или числового диапазона означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приближением в пределах колебания показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон в некоторых случаях будут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержит» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, вариант осуществления любой композиции вещества, композиции, способа или процесса или подобных, описанных в настоящем документе, «состоит из» или «по существу состоит из» описанных признаков.

[0021] Следующие термины, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, имеют значения, указанные ниже.

[0022] «Оксо» относится к =O.

[0023] «Алкил» относится к необязательно замещенному насыщенному углеводородному монадикалу с прямой или необязательно замещенной разветвленной цепью, имеющему от одного до примерно десяти атомов углерода или от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-

диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, а также более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе встречается числовой диапазон, такой как «C₁-C₆ алкил», означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкил», где не указан цифровой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₉ алкил, C₁-C₈ алкил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₅ алкил, C₁-C₄ алкил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₂ алкил или C₁ алкил. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0024] «Алкенил» относится к необязательно замещенному углеводородному монадиалу с прямой или необязательно замещенной разветвленной цепью, имеющему одну или несколько двойных связей углерод-углерод и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до примерно шести атомов углерода. Группа может находиться либо в цис, либо в транс конформации двойной(ых) связи(ей), и следует понимать, что она включает оба изомера. Примеры включают, но не ограничены ими, этенил (-CH=CH₂), 1-пропенил (-CH₂CH=CH₂), изопропенил [-C(CH₃)=CH₂], бутенил, 1,3-бутадиенил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе встречается числовой диапазон, такой как «C₂-C₆ алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкенил», где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₉ алкенил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₅ алкенил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₃ алкенил или C₂ алкенил. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно

замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0025] «Алкинил» относится к необязательно замещенному углеводородному монадикалу с прямой или необязательно замещенной разветвленной цепью, имеющему одну или несколько тройных связей углерод-углерод и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до примерно шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе встречается числовой диапазон, такой как « $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также включает алкинил, представляющий собой $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_9$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкинил или C_2 алкинил. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, NH_2 или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0026] «Алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, NH_2 или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0027] «Алкокси» относится к радикалу формулы -Оалкил, где алкил имеет такое значение, как определено. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, NH_2 или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0028] «Аминоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими аминами. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкил включает, например, аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления, аминоалкил представляет собой аминометил.

[0029] «Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, арил связан через ароматический атом кольца) или мостиковую кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают, но не ограничены ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой фенил. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амином, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилем и подобными. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0030] «Циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил связан через не ароматический атом кольца) или мостиковые кольцевые системы. Типовые циклоалкилы включают, но не ограничены ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃-C₁₅ циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода (C₃-C₁₀ циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈ циклоалкил), от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆ циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода (C₃-C₅ циклоалкил) или от трех до четырех атомов углерода (C₃-C₄ циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил

представляет собой 3-10-членный моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 3-8-членный моноциклический или бициклический циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0031] «Дейтероалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью атомами дейтерия. Дейтероалкил включает, например, CD₃, CH₂D, CHD₂, CH₂CD₃, CD₂CD₃, CHDCD₃, CH₂CH₂D или CH₂CHD₂. В некоторых вариантах осуществления, дейтероалкил представляет собой CD₃.

[0032] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью галогенами. Галогеналкил включает, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, галогеналкил представляет собой трифторметил.

[0033] «Гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления,

галоген представляет собой йод.

[0034] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкила)-), серы, фосфора или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил представляет собой C₁-C₆ гетероалкил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примерами такого гетероалкила являются, например, -H₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ или -CH(CH₃)OCH₃. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0035] «Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими гидроксильными группами. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним гидроксилем. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксильными группами. Гидроксиалкил включает, например, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления, гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

[0036] «Гетероциклоалкил» относится к 3-24-членному частично или полностью насыщенному, не полностью ароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через не ароматический атом кольца) или мостиковую кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Типовые гетероциклоалкилы включают,

но не ограничены ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода (C_2-C_{15} гетероциклоалкил), от двух до десяти атомов углерода (C_2-C_{10} гетероциклоалкил), от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8 гетероциклоалкил), от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6 гетероциклоалкил), от двух до пяти атомов углерода (C_2-C_5 гетероциклоалкил) или от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4 гетероциклоалкил). В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничены ими, азиридирил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2 оксопиперазинил, 2оксопиперидинил, 2оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил, 1,1-диоксотiomорфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин «гетероциклоалкил» также включает все кольцевые формы углеводов, включающие, но не ограниченные ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Понятно, что, говоря о количестве атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), составляющих гетероциклоалкил (т.е. атомами остова гетероциклоалкильного кольца). Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилем и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, NH_2 или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен $-COOH$, $-COOMe$, $-CONH_2$, $-CONHMe$ или $-CONMe_2$.

[0037] «Гетероарил» относится к 5-14-членному радикалу кольцевой системы, включающему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан через ароматический атом кольца) или

мостиковую кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. Примеры включают, но не ограничены ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарил необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0038] Термин «один или несколько» применительно к необязательному заместителю означает, что рассматриваемая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним заместителем. В некоторых

вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена двумя заместителями.

[0039] Термины «лечить», «лечить», «лечение» или «лечение», используемые в настоящем документе, относятся к терапевтическому лечению, целью которого является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, или получение полезных или желаемых клинических результатов. Для целей, описанных в настоящем документе, полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены ими, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния, нарушения или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; улучшение состояния, нарушения или болезненного состояния; и ремиссию (частичная или полная), обнаруживаемую или не обнаруживаемую, или облегчение или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает в себя достижение клинически значимого ответа без чрезмерного уровня побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае отсутствия лечения. Термины «лечить», «леченный», «лечение» или «лечить», а также слова, происходящие от них, используемые в настоящем документе, не обязательно подразумевают 100% или полное лечение. Скорее, существуют различные степени лечения, которые, по признанию специалиста в данной области техники, имеют потенциальную пользу или терапевтический эффект. В этом отношении, описанные способы могут предложить любое количество любого уровня лечения нарушения у млекопитающего. Например, нарушение, включая его симптомы или состояния, может быть уменьшено, например, примерно на 100%, примерно на 90%, примерно на 80%, примерно на 70%, примерно на 60%, примерно на 50%, примерно на 40%, примерно на 30%, примерно на 20% или примерно на 10%.

[0040] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого соединения, описанного в настоящем документе, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению, например, рака или воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления, результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей описанное в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления, подходящее «эффективное» количество в любом индивидуальном случае определяется с использованием таких методов, как исследование повышения дозы.

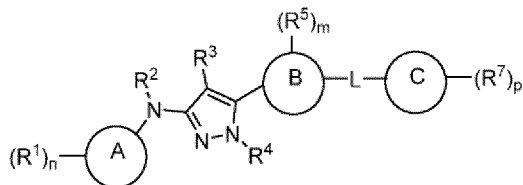
[0041] Термин «сигнатура эхДНК», используемый в настоящем документе, обычно

относится к одной или нескольким характеристикам, общим для опухолей или опухолевых клеток, которые являются эхДНК+. В некоторых случаях, сигнатура эхДНК выбрана из группы, состоящей из амплификации гена; мутации потери функции p53; отсутствия микросателлитной нестабильности (MSI-H); низкого уровня экспрессии PD-L1; низкого уровня сигнатуры опухолевого воспаления (TIS); низкого уровня мутационной нагрузки опухоли (ТМВ); повышенной частоты аллельных замен, вставок или делеций (инделей); и любой их комбинации. В некоторых случаях, сигнатура эхДНК включает обнаружение или идентификацию эхДНК с использованием технологии визуализации. В некоторых случаях, сигнатура эхДНК не включает в себя визуализацию или прямое обнаружение эхДНК.

Соединения

[0042] В настоящем документе описан ингибитор Chk1, который можно использовать для лечения рака.

[0043] В настоящем документе описано соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I),

где:

Кольцо А представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R¹ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R¹ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равен 0-4;

R² представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^5 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равен 0-4;

L представляет собой $-O-$ или $-NR^6-$;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо С представляет собой циклоалкил;

каждый R^7 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^7 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равен 0-8;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом;

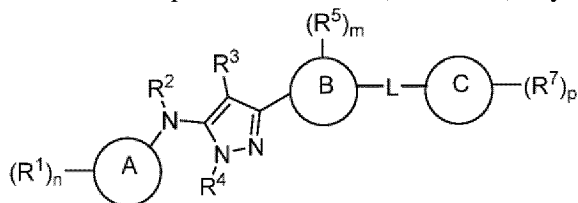
каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 -

С₆гидроксиалкилом или С₁-С₆аминоалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₁-С₆дейтероалкил, С₁-С₆гидроксиалкил, С₁-С₆аминоалкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, С₁-С₆алкил(циклоалкил), С₁-С₆алкил(гетероциклоалкил), С₁-С₆алкил(арил) или С₁-С₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(СН₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(СН₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆галогеналкилом, С₁-С₆дейтероалкилом, С₁-С₆гидроксиалкилом или С₁-С₆аминоалкилом;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(СН₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(СН₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆галогеналкилом, С₁-С₆дейтероалкилом, С₁-С₆гидроксиалкилом или С₁-С₆аминоалкилом.

[0044] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I'),

где:

Кольцо А представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R¹ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -ОН, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₁-С₆дейтероалкил, С₁-С₆гидроксиалкил, С₁-С₆аминоалкил, С₁-С₆гетероалкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R¹ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равен 0-4;

R² представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₁-С₆дейтероалкил, С₁-С₆гидроксиалкил, С₁-С₆аминоалкил, С₁-С₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -ОН, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₁-С₆дейтероалкил, С₁-С₆гидроксиалкил, С₁-С₆аминоалкил, С₁-С₆гетероалкил, циклоалкил или

гетероциклоалкил;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^5 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равен 0-4;

L представляет собой -O- или -NR⁶-;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо С представляет собой циклоалкил;

каждый R^7 независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^7 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равен 0-4;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил,

гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом.

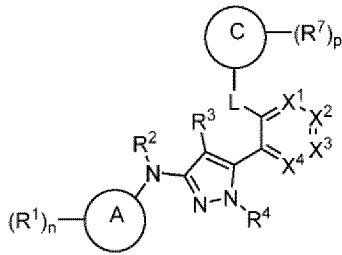
[0045] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), Кольцо В представляет собой пиридил.

[0046] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-\text{OR}^a$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), каждый R^5 независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах

осуществления соединения Формулы (I) или (I'), каждый R^5 независимо представляет собой $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), каждый R^5 независимо представляет собой C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

[0047] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I'), m равен 3.

[0048] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, представляет собой соединение Формулы (Ia):



Формула (Ia)

где:

X^1 представляет собой N или CR^{5a} ;

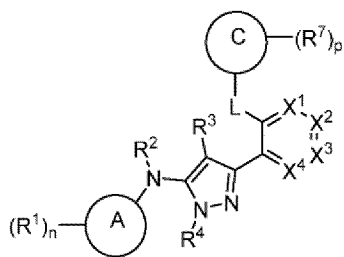
X^2 представляет собой N или CR^{5b} ;

X^3 представляет собой N или CR^{5c} ;

X^4 представляет собой N или CR^{5d} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, представляет собой соединение Формулы (Ia')



Формула (Ia')

где:

X^1 представляет собой N или CR^{5a} ;

X^2 представляет собой N или CR^{5b} ;

X^3 представляет собой N или CR^{5c} ;

X^4 представляет собой N или CR^{5d} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

[0050] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), X^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), X^1 представляет собой CR^{5a} .

[0051] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой водород, галоген, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой -OR^a. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5a} представляет собой C₁-C₆галогеналкил.

[0052] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), X^2 представляет собой CR^{5b} .

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-

некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или (Ia'), R^{5d} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой 5- или 6-членный гетероарил.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), Кольцо А представляет собой пиазинил.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R^1 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R^1 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R^1 независимо представляет собой $-CN$.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), n равен 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), n равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), n равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), n равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), n равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), n равен 2.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R^2 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R^2 представляет собой водород.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R^3 представляет собой водород.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах

осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁴ представляет собой водород.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), L представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), L представляет собой -NR⁶-.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой водород.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой моноциклический циклоалкил или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой моноциклический циклоалкил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой бициклический циклоалкил.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), R⁶ представляет собой циклогептил.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R⁷ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; или два R⁷ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R⁷ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил; или два R⁷ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R⁷ независимо представляет собой -NR^cR^d, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), каждый R⁷ независимо представляет собой -NR^cR^d.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0-7. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0-6. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0-5. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления

соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I'), (Ia) или (Ia'), p равен 0.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил,

C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил или C₁-C₆аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^a представляет собой водород.

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -ОН, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)ОН, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом или C₁-C₆аминоалкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил или C₁-C₆аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R^c и R^d представляют собой водород.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -ОН, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)ОН, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом или C₁-C₆аминоалкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими оксо, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, C₁-C₆алкилом, C₁-

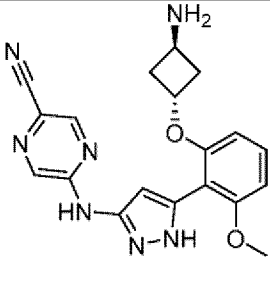
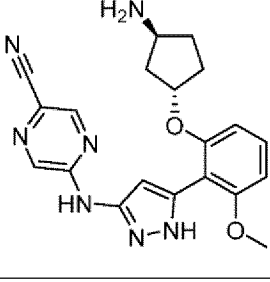
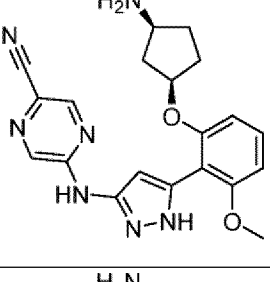
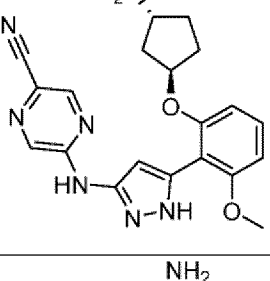
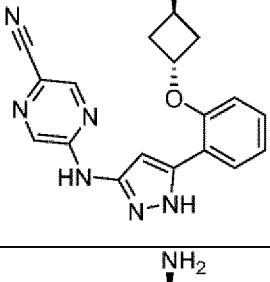
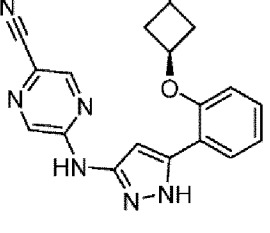
С₆галогеналкилом, С₁-С₆дейтероалкилом, С₁-С₆гидроксиалкилом или С₁-С₆аминоалкилом.

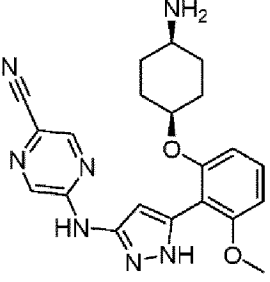
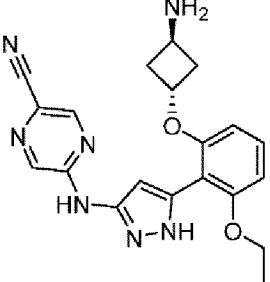
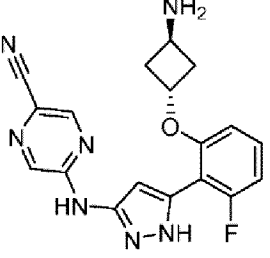
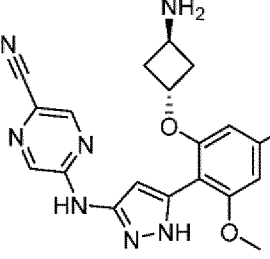
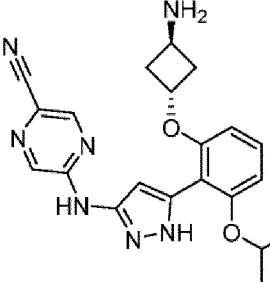
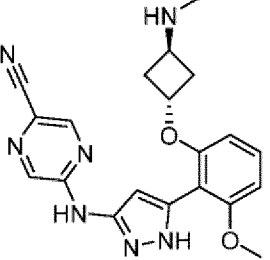
[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, определенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, определенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним или двумя заместителями, определенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним заместителем, определенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен двумя заместителями, определенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен тремя заместителями, определенными в настоящем документе.

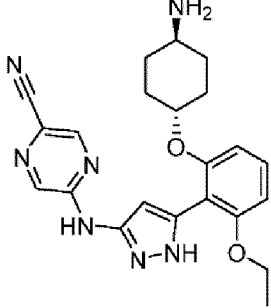
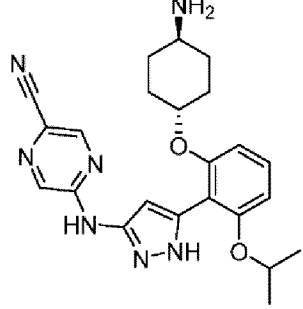
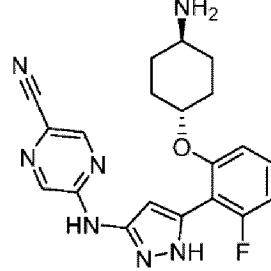
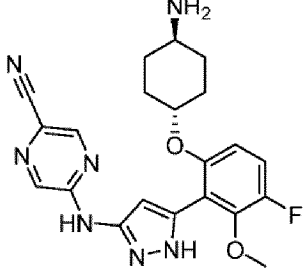
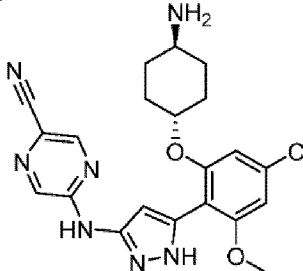
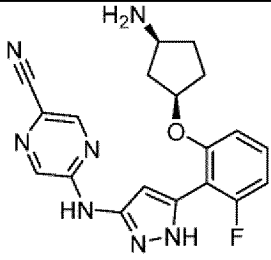
[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, соединение выбрано из соединения из таблицы 1, таблицы 2 или таблицы 3:

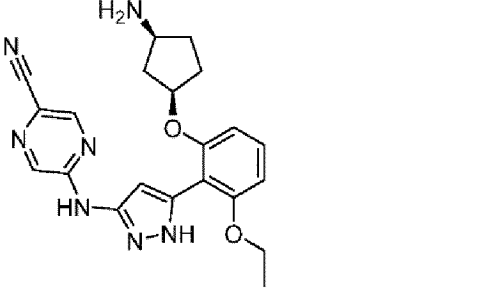
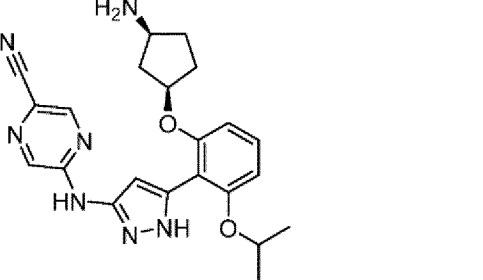
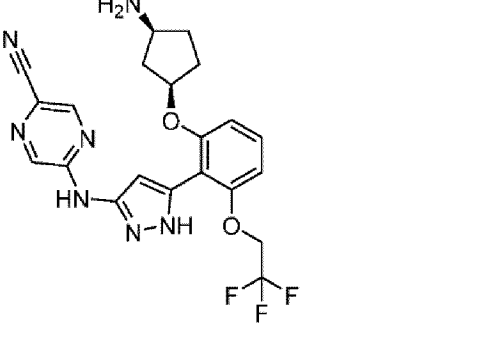
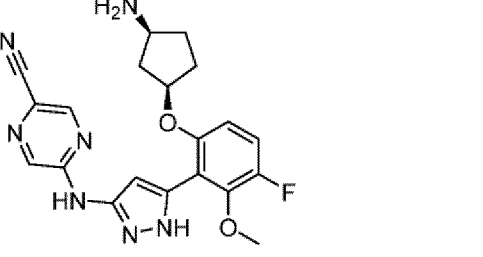
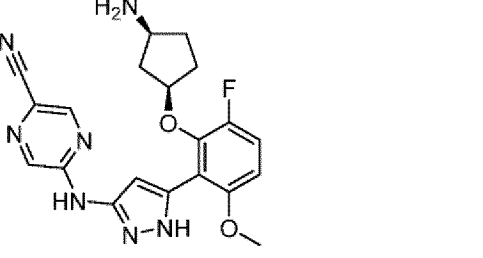
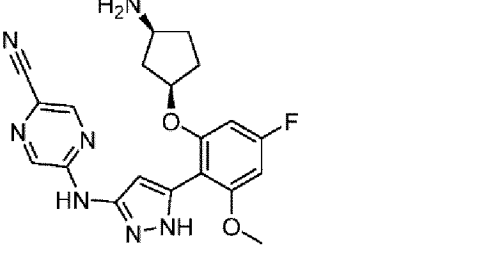
ТАБЛИЦА 1

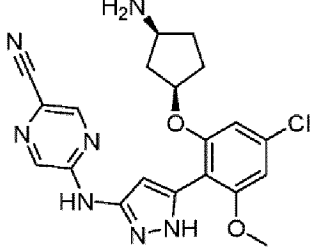
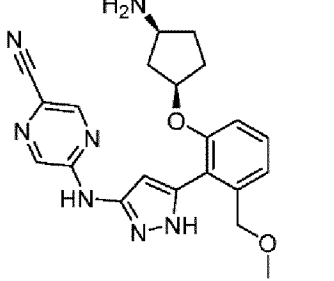
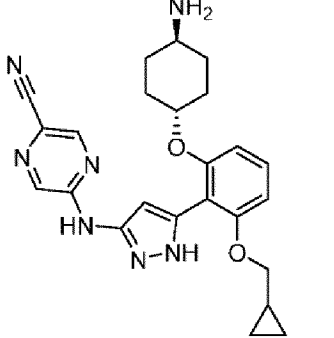
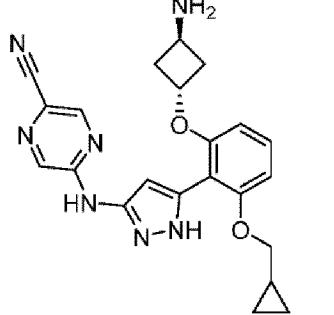
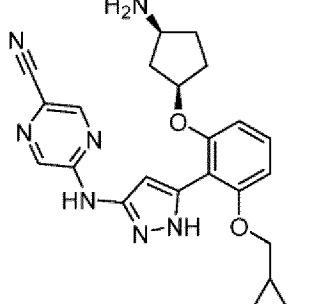
Пр.	Структура	Наименование
1-1		5-((5-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-аминоциклогексил)окси)-6-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-4		5-((5-(2-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-аминоциклобутоксид)-6-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

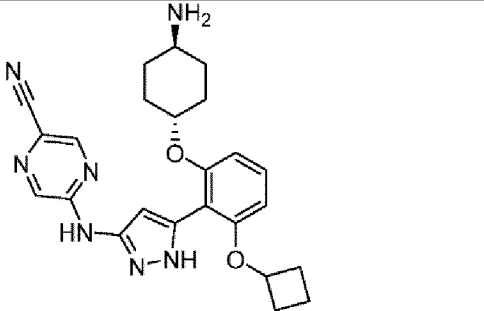
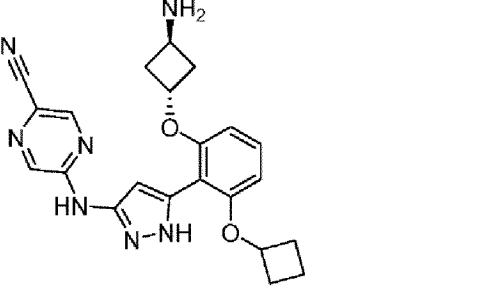
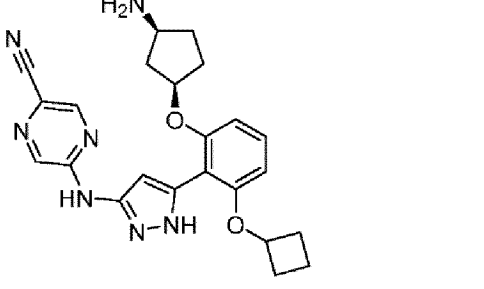
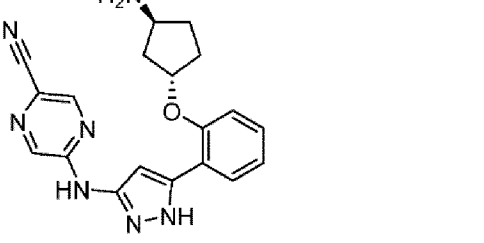
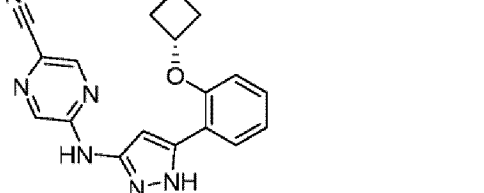
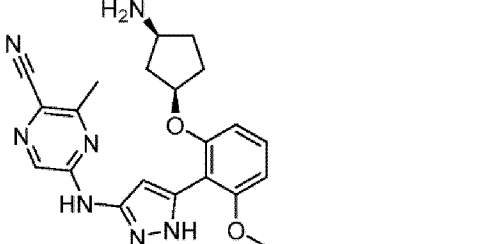
Пр.	Структура	Наименование
1-5		5-((5-(2-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-6		5-((5-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-7		5-((5-(2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-8		5-((5-(2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-9		5-((5-(2-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-10		5-((5-(2-((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-аминоциклобутокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

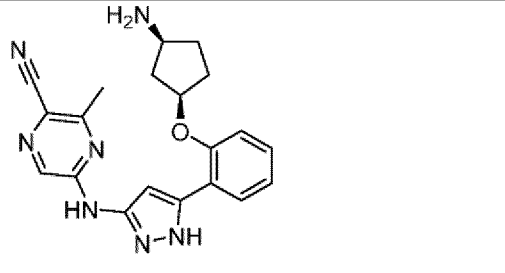
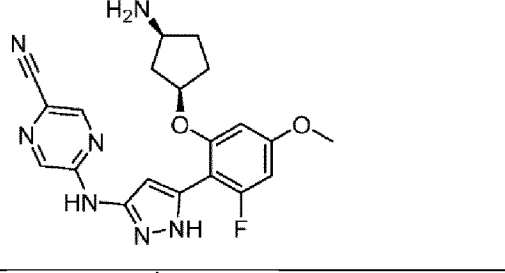
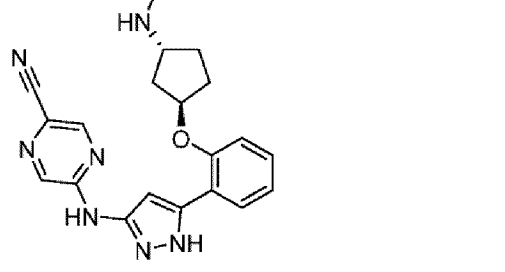
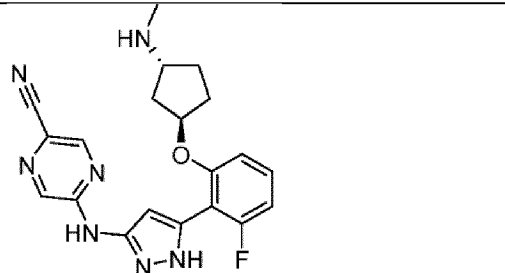
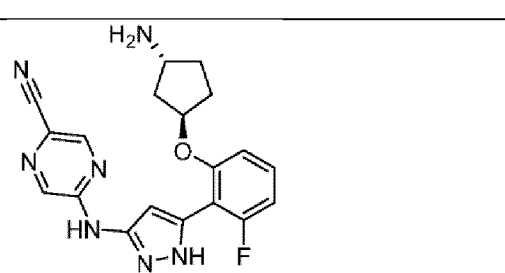
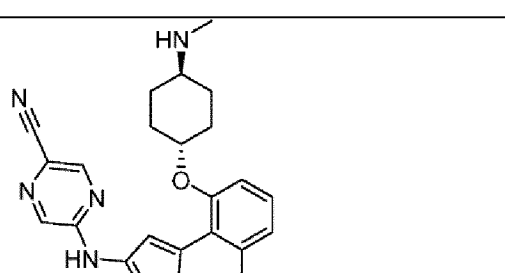
Пр.	Структура	Наименование
1-11		5-((5-(2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-аминоциклогексил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-12		5-((5-(2-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)-6-этоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-13		5-((5-(2-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-14		5-((5-(2-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)-4-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-15		5-((5-(2-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)-6-изопропоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-16		5-((5-(2-метокси-6-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(метиламино)циклобутокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

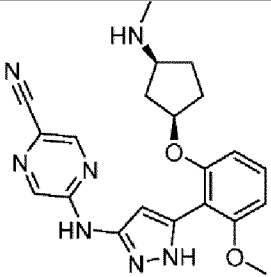
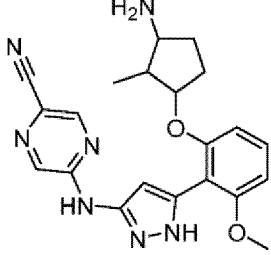
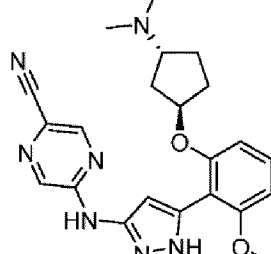
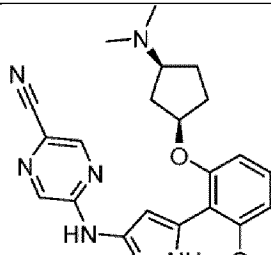
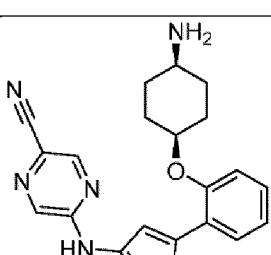
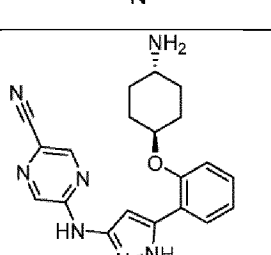
Пр.	Структура	Наименование
1-17		5-((5-(2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-6-этоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-18		5-((5-(2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-6-изопропоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-19		5-((5-(2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-20		5-((5-(6-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-3-фтор-2-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-21		5-((5-(2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-4-хлор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-22		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

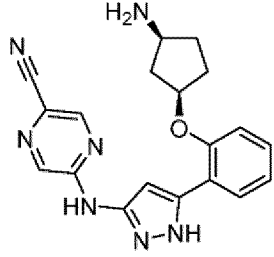
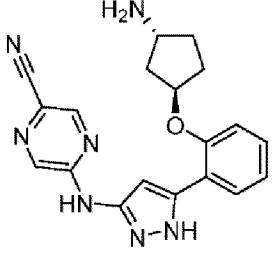
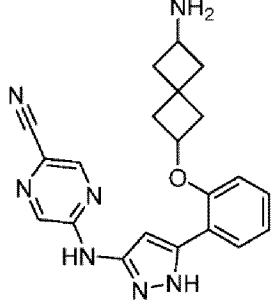
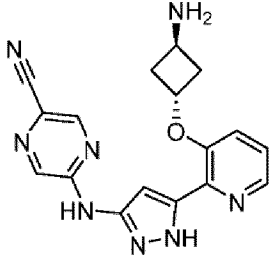
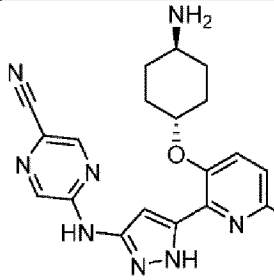
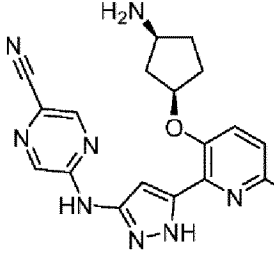
Пр.	Структура	Наименование
1-23		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-этоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-24		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-изопропоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-25		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-26		5-((5-(6-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-фтор-2-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-27		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-28		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
1-29		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-4-хлор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-30		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-(метоксиметил)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-31		5-((5-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-6-(циклопропилметокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-32		5-((5-(2-(((1r,3r)-3-аминоциклобутокси)-6-(циклопропилметокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-33		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-(циклопропилметокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

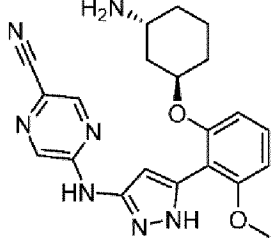
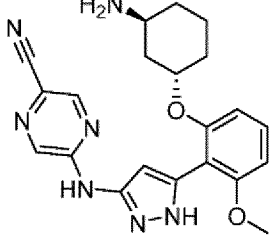
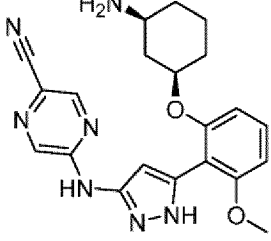
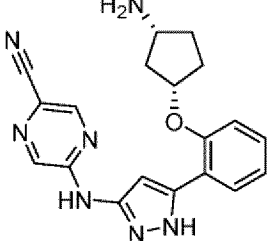
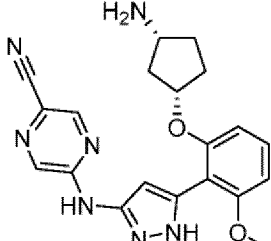
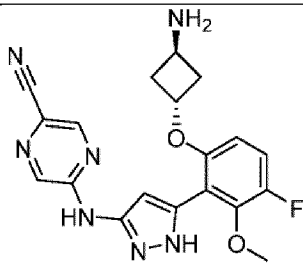
Пр.	Структура	Наименование
1-34		5-((5-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-6-циклобутоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-35		5-((5-(2-(((1r,3r)-3-аминоциклобутокси)-6-циклобутоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-36		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-циклобутоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-37		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-38		5-((5-(2-(((1r,3r)-3-(метиламино)циклобутокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-39		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метилпиразин-2-карбонитрил

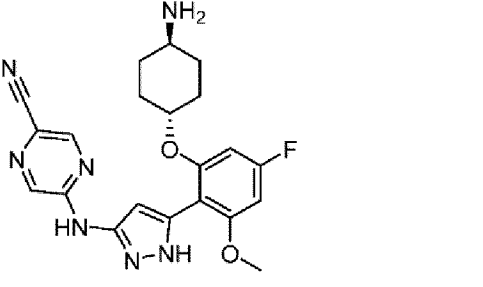
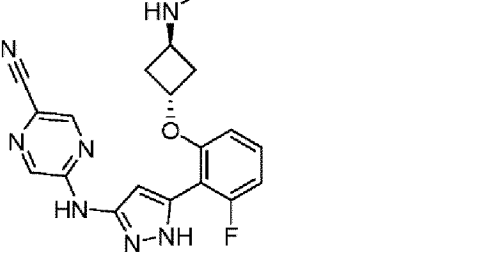
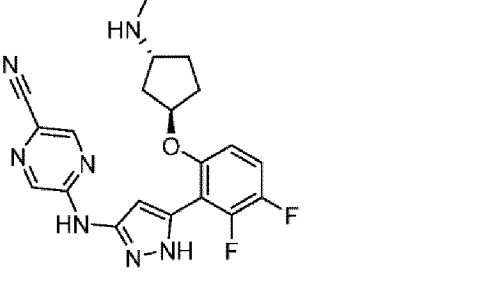
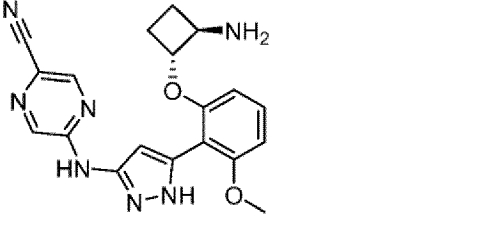
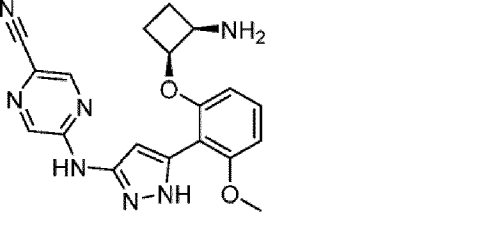
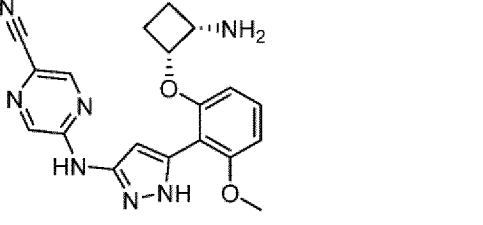
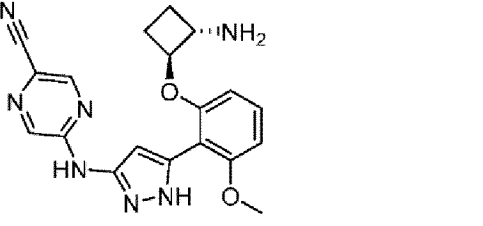
Пр.	Структура	Наименование
1-40		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метилпиразин-2-карбонитрил
1-41		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-фтор-4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-42		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-43		5-((5-(2-фтор-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-44		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-45		5-((5-(2-метокси-6-(((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

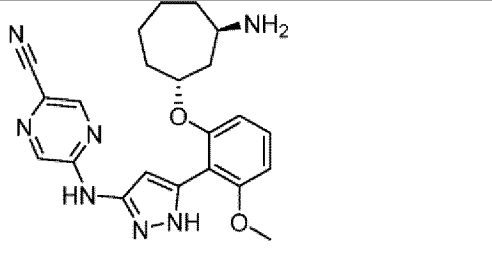
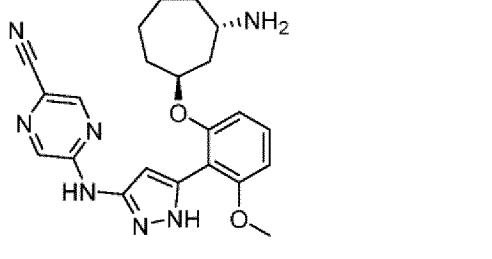
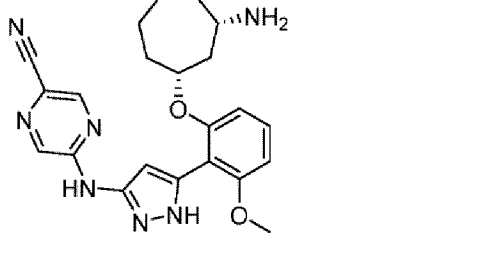
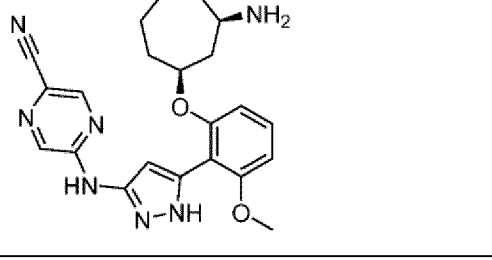
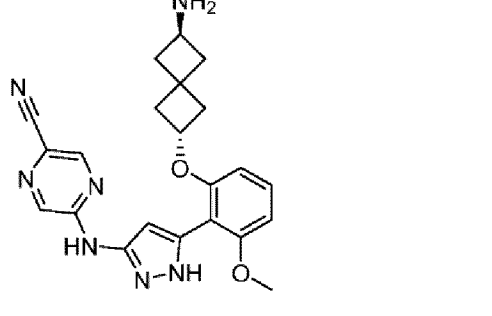
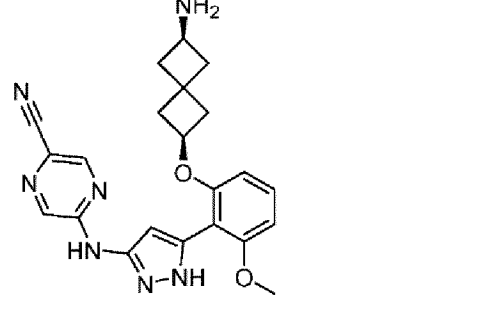
Пр.	Структура	Наименование
1-46		5-((5-(2-метокси-6-(((1R,3S)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-47		5-((5-(2-((3-амино-2-метилциклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-48		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-(диметиламино)циклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-49		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-(диметиламино)циклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-50		5-((5-(2-(((1s,4s)-4-аминоциклогексил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-51		5-((5-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

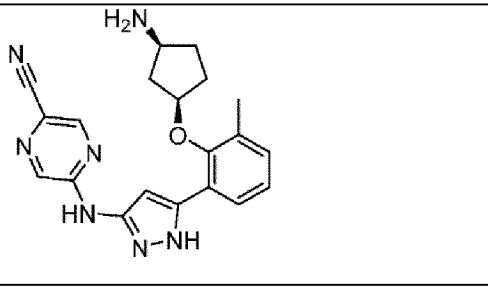
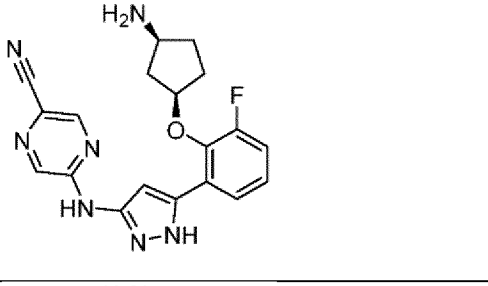
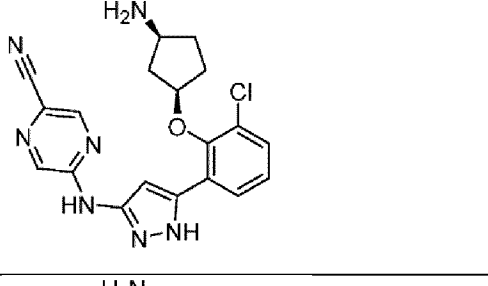
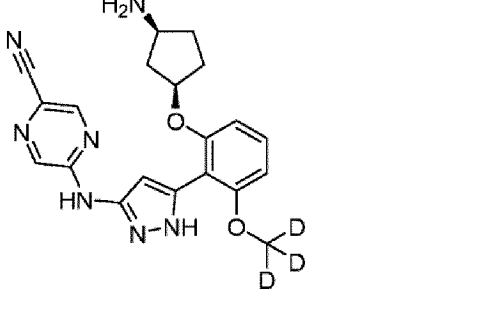
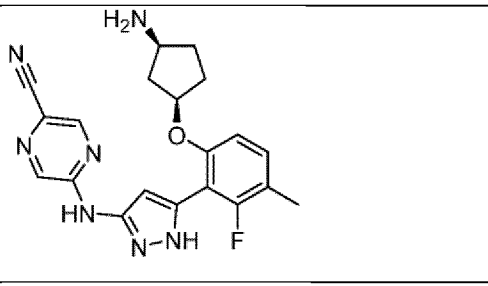
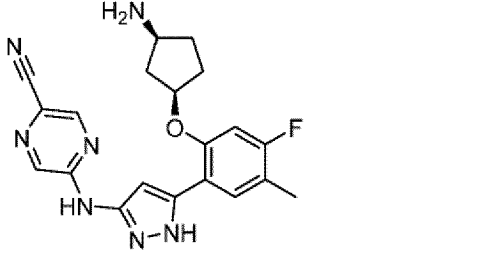
Пр.	Структура	Наименование
1-52		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-53		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-54		5-((5-(2-(((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-55		5-((5-(3-(((1r,3r)-3-аминоциклобутокси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-56		5-((5-(3-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-57		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
1-58		5-((5-(3-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-59		5-((5-(3-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-60		5-((5-(3-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-61		5-((5-(6-метил-3-((1r,3r)-3-(метиламино)циклобутокси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-62		5-((5-(3-((1r,3r)-3-аминоциклобутокси)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-63		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

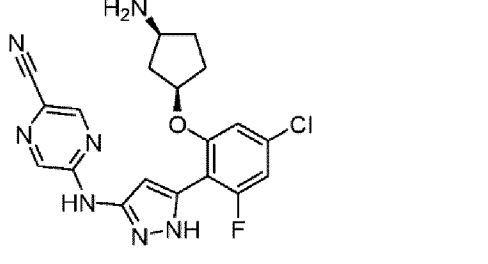
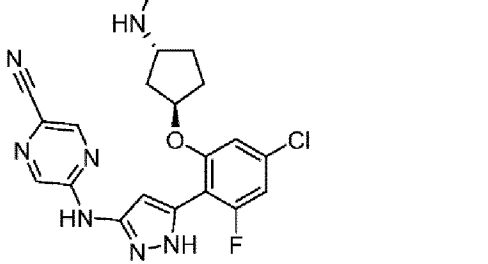
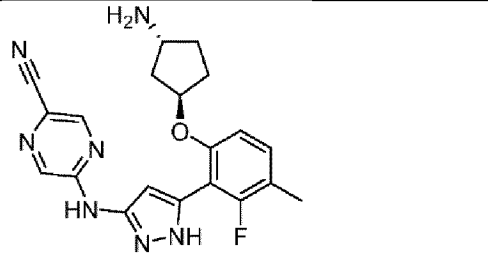
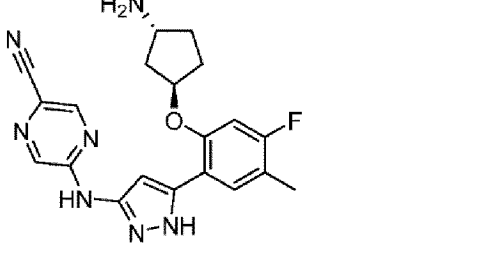
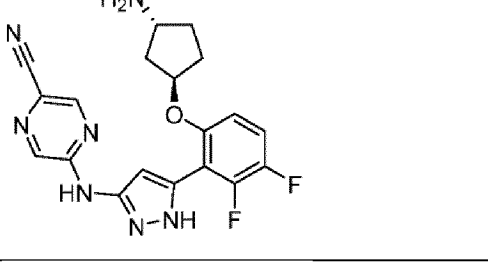
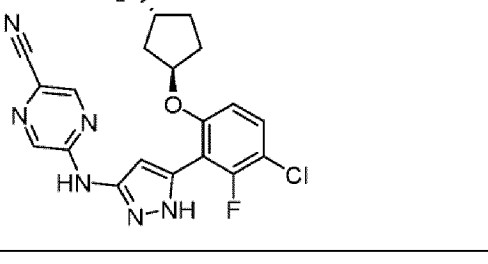
Пр.	Структура	Наименование
1-64		5-((5-(2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-аминоциклогексил)окси)-6-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-65		5-[[5-[2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-аминоциклогексокси]-6-метокси-фенил]-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]амино]пиразин-2-карбонитрил
1-66		5-[[5-[2-метокси-6-[цис-3-аминоциклогексокси]фенил]-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]амино]пиразин-2-карбонитрил
2-1		5-((5-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-аминоциклопентил)окси)фенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
2-2		5-((5-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
2-3		5-((5-(6-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-аминоциклобутокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

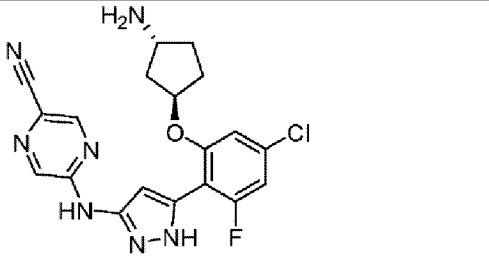
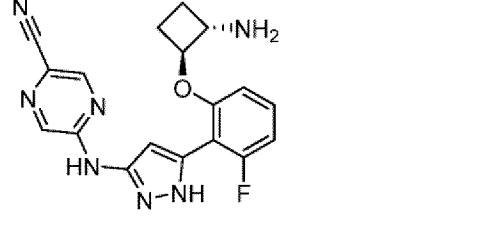
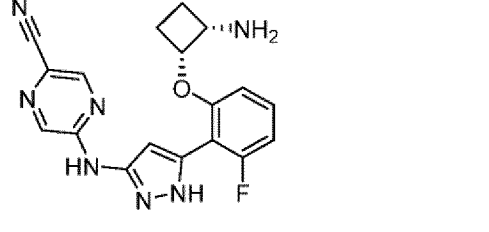
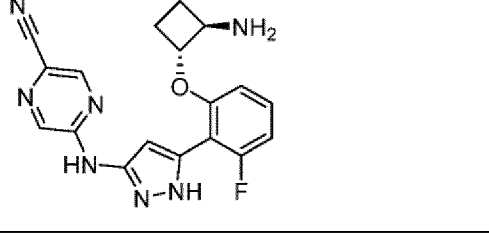
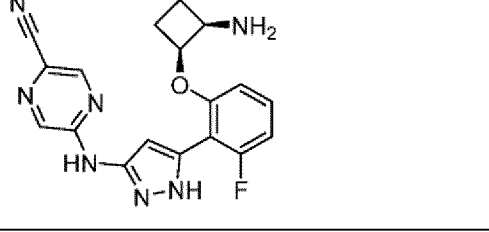
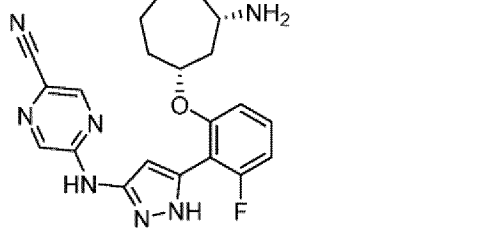
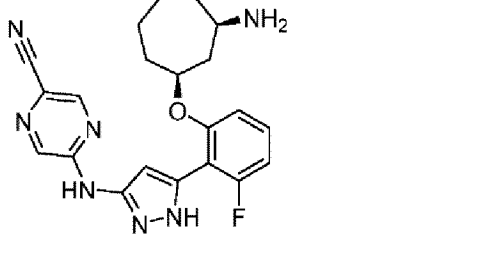
Пр.	Структура	Наименование
2-4		5-((5-(2-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)окси)-4-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
2-5		5-((5-(2-фтор-6-((1R,3R)-3-(метиламино)циклобутокси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-1		5-((5-(2,3-дифтор-6-((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-2		5-((5-(2-((1R,2R)-2-аминоциклобутокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-3		5-((5-(2-((1S,2R)-2-аминоциклобутокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-4		5-((5-(2-((1R,2S)-2-аминоциклобутокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-5		5-((5-(2-((1S,2S)-2-аминоциклобутокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

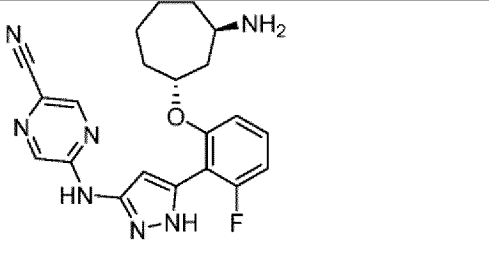
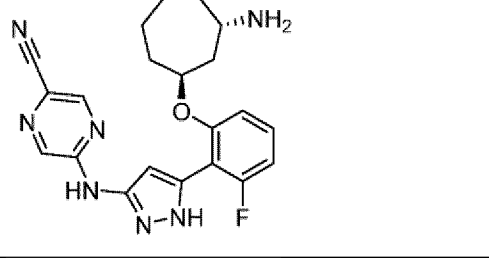
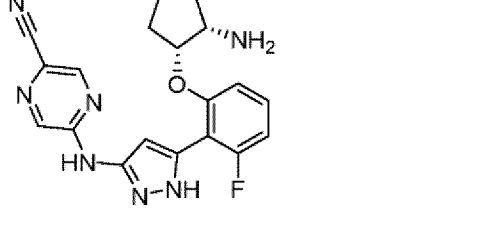
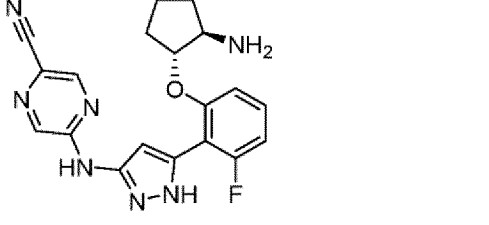
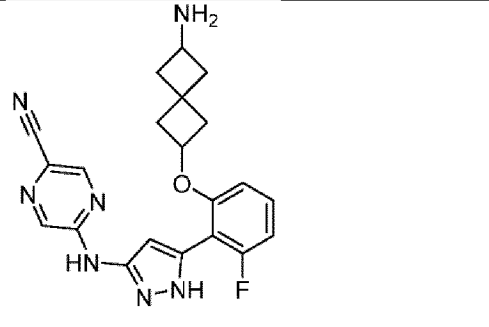
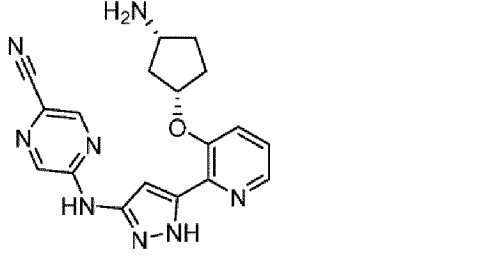
Пр.	Структура	Наименование
3-6		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклогептил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-7		5-((5-(2-(((1S,3S)-3-аминоциклогептил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-8		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклогептил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-9		5-((5-(2-(((1S,3R)-3-аминоциклогептил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-10		5-((5-(2-(((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-11		5-((5-(2-(((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

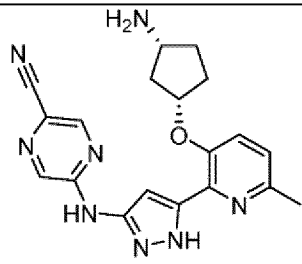
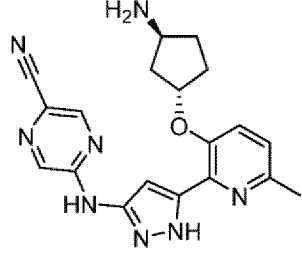
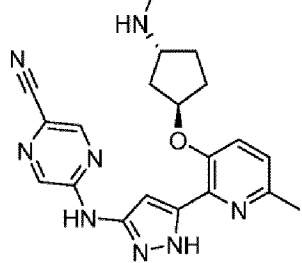
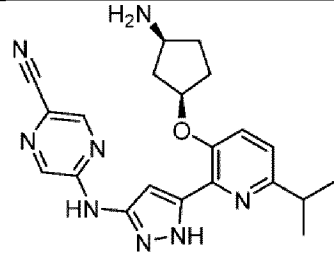
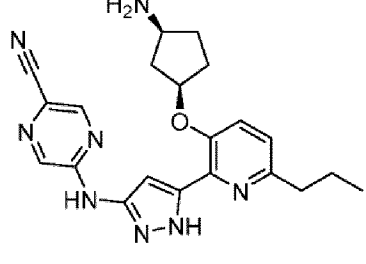
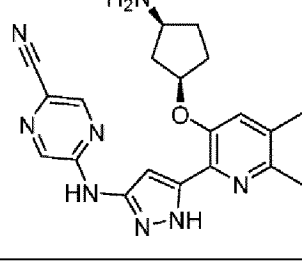
Пр.	Структура	Наименование
3-12		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-13		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-14		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-15		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-(метоксид3)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-16		5-((5-(6-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-2-фтор-3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-17		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-5-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

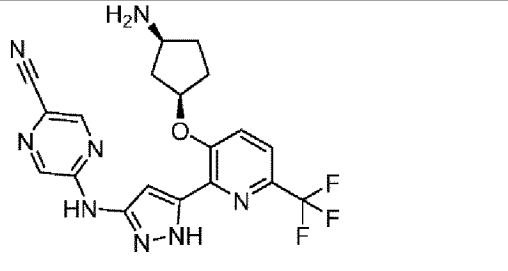
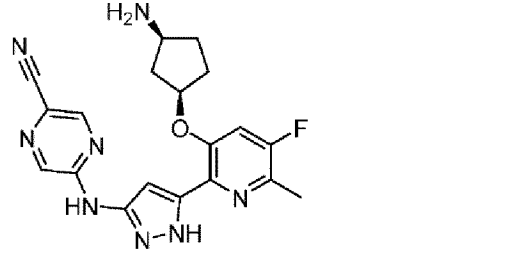
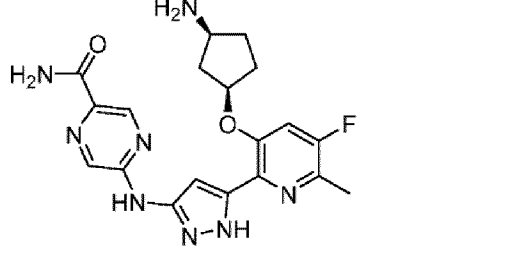
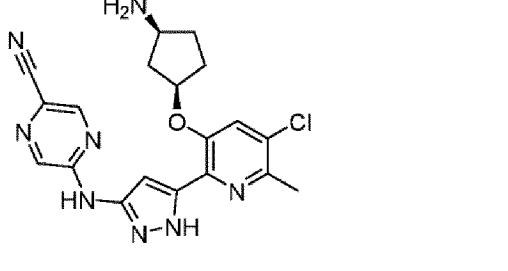
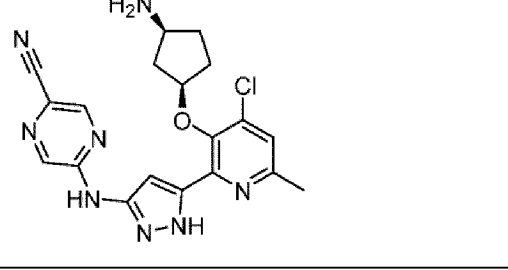
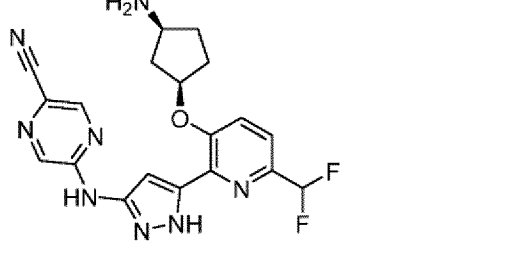
Пр.	Структура	Наименование
3-18		5-((5-(6-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-2,3-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-19		5-((5-(6-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-20		5-((5-(2-фтор-3-метил-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-21		5-((5-(4-фтор-5-метил-2-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-22		5-((5-(3-хлор-2-фтор-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-23		5-((5-(3-хлор-2-фтор-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид

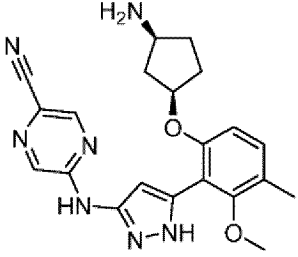
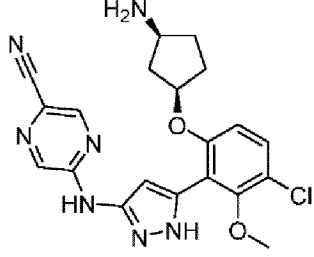
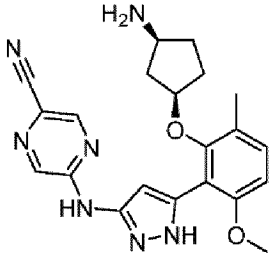
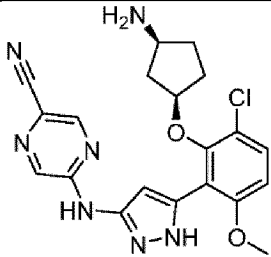
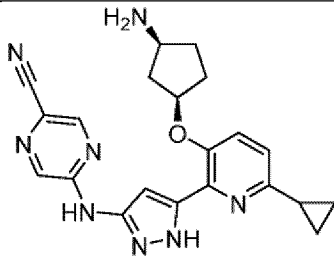
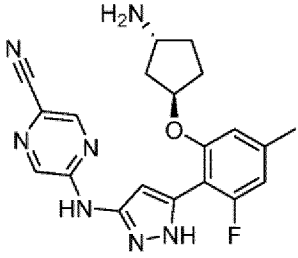
Пр.	Структура	Наименование
3-24		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-4-хлор-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-25		5-((5-(4-хлор-2-фтор-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-26		5-((5-(6-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-2-фтор-3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-27		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-4-фтор-5-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-28		5-((5-(6-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-2,3-дифторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-29		5-((5-(6-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
3-30		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-4-хлор-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-31		5-((5-(2-(((1S,2S)-2-аминоциклобутокси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-32		5-((5-(2-(((1R,2S)-2-аминоциклобутокси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-33		5-((5-(2-(((1R,2R)-2-аминоциклобутокси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-34		5-((5-(2-(((1S,2R)-2-аминоциклобутокси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-35		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклогептил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-36		5-((5-(2-(((1S,3R)-3-аминоциклогептил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
3-37		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклогептил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-38		5-((5-(2-(((1S,3S)-3-аминоциклогептил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-39		5-((5-(2-(((1R,2S)-2-аминоциклопентил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-40		5-((5-(2-(((1R,2R)-2-аминоциклопентил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-41		5-((5-(2-(((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-42		5-((5-(3-(((1S,3R)-3-аминоциклопентил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
3-43		5-((5-(3-(((1S,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-44		5-((5-(3-(((1S,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-45		5-((5-(6-метил-3-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-46		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-изопропилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-47		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-пропилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-48		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-5,6-диметилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
3-49		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-50		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-51		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид
3-52		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-5-хлор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-53		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-4-хлор-6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-54		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

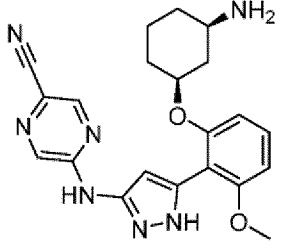
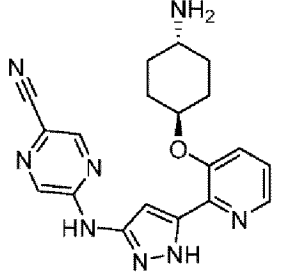
Пр.	Структура	Наименование
4-1		5-((5-(6-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-2-метокси-3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
4-2		5-((5-(6-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-хлор-2-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
4-3		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-метокси-3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
4-4		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-3-хлор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
4-5		5-((5-(3-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-циклопропилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
5-1		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)окси)-6-фтор-4-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Пр.	Структура	Наименование
5-2		5-((5-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)окси)-6-фтор-4-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
5-3		5-((5-(2-фтор-4-метил-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
5-4		5-((5-(2-(((1R,3R)-3-(диметиламино)циклопентил)окси)-6-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

ТАБЛИЦА 2

Пр.	Структура	Наименование
1-2		5-((5-(2-(((1s,3s)-3-аминоциклобутил)метокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
1-3		5-((5-(2-(((1r,3r)-3-аминоциклобутил)метокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
3-55		5-((5-(2-((2-аминоциклопропил)метокси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

ТАБЛИЦА 3

Структура	Наименование
	5-((5-(2-(((1S,3R)-3-аминоциклогексил)окси)-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил
	5-((5-(3-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил

Другие формы соединений, описанных в настоящем документе

Изомеры/стереоизомеры

[0078] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или несколько двойных связей. Представленные в настоящем документе соединения включают все изомеры цис, транс, син, анти, энтеген (E) и зусаммен (Z), а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях, соединения, описанные в настоящем документе, обладают одним или несколькими хиральными центрами, и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Описанные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предложенных в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, полезны для применений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления, предпочтительны диссоциируемые комплексы. В некоторых вариантах осуществления, диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимость, реакционную способность и т.д.) и разделяются с использованием этих различий. В некоторых вариантах осуществления, диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, с помощью методов отделения/разделения, основанных на различиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления, оптически чистый энантиомер затем выделяют

вместе с разделяющим агентом.

Меченые соединения

[0079] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, но за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, или их сольват, таутомер или стереоизомер, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные изотопно-меченные соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C изотопы особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полужизни *in vivo* или снижением требований к дозировке. В некоторых вариантах осуществления, меченное изотопами соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер получают любым подходящим способом.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[0081] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем документе,

включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, содержат кислотные или основные группы и поэтому реагируют с любым из множества неорганических или органических оснований, и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образовавшейся таким образом соли.

[0083] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные реакцией соединений, описанных в настоящем документе, с минеральной, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включают ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenзоат, γ -гидроксibuтират, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, метафосфат манделата, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилатундеконат и ксилолсульфонат.

[0084] Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образующихся путем взаимодействия формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но не ограничиваясь ими, неорганические кислоты, такие как хлористоородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и подобные; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая

кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, которые содержат группу свободной кислоты, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат или сульфат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типовые соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, а также соли алюминия и подобные. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ и подобные. Типовые соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, и соли алюминия и подобные тетразола.

[0086] Типовые органические амины, полезные для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и подобные. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, также включают кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления, посредством такой кватернизации получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Сольваты

[0087] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде сольватов. Описание предлагает способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Описание также предлагает способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[0088] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя, такого как вода, этанол и подобные. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкогольаты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, можно легко получить или образовать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, могут существовать как в не сольватированной, так и в сольватированной формах. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными не сольватированным формам для целей соединений и способов, предложенных в настоящем документе.

Таутомеры

[0089] В некоторых ситуациях, соединения существуют в виде таутомеров.

Соединения, описанные в настоящем документе, включают все возможные таутомеры в формулах, описанных в настоящем документе. Таутомеры представляют собой соединения, которые взаимопревращаются за счет миграции атома водорода, сопровождающейся переключением одинарной связи и соседней двойной связи. В связывающихся группировках, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Рассматриваются все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH.

Получение соединений

[0090] Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, получают в соответствии с методами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, исходя из коммерчески доступных химикатов и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химикаты» получают из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH, Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chem Service Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

[0091] Подходящая справочная литература и научные статьи, в которых подробно описан синтез реагентов, применяемых при получении соединений, описанных в настоящем документе, или предложены статьи, в которых описано получение, включают, например, «Synthetic Organic Chemistry», John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., «Organic Functional Group Preparations», 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, «Modern Synthetic Reactions», 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, «Heterocyclic Chemistry», 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure», 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительная подходящая справочная литература и научные статьи, в которых подробно описан синтез реагентов, применяемых при получении соединений, описанных в настоящем документе, или предложены статьи, в которых описано получение, включают, например, статьи, в которых описано получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. «Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials», Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. «Organic Chemistry, An Intermediate Text» (1996) Oxford

University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. «Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations» 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure» 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) «Modern Carbonyl Chemistry» (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. «Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups» (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. «Organic Chemistry» 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., «Intermediate Organic Chemistry» 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; «Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia» (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; «Organic Reactions» (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и «Chemistry of Functional Groups» John Wiley & Sons, в 73 томах.

[0092] Специфические и аналогичные реагенты необязательно идентифицируются с помощью индексов известных химических веществ, подготовленных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в сети Интернет. Химические вещества, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно готовят по заказу учреждениями, осуществляющими химический синтез, где многие из стандартных фирм-поставщиков химикатов (например, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза по индивидуальному заказу. Справочником по приготовлению и выбору фармацевтических солей соединений, описанных в настоящем документе, является P. H. Stahl & C. G. Wermuth «Handbook of Pharmaceutical Salts,» Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Фармацевтические композиции

[0093] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, вводят в виде чистого химического вещества. В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, комбинируют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым здесь фармацевтически подходящим (или приемлемым) эксципиентом, физиологически подходящим (или приемлемым) эксципиентом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0094] Соответственно, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0095] В некоторых вариантах осуществления, соединение, предложенное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее примерно 5%, или менее примерно 1%, или менее примерно 0,1% других органических

малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[0096] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, подлежащему лечению (или профилактике). Соответствующая доза, а также подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшения клинического результата, такого как увеличение общей частоты ответа, увеличение продолжительности ответа, более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная безрецидивная и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяют с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена для перорального, местного (включая буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального, трансдермального, парентерального, внутрилегочного, интрадермального, интратекального, эпидурального или интраназального введения. Парентеральное введение включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции, перорального введения, ингаляции, назального введения, местного введения или офтальмологического введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, ингаляционного средства, раствора для назального спрея, суппозитория, суспензии, геля, коллоида, дисперсии, суспензии, раствора, эмульсии, мази, лосьона, глазных или ушных капель. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

[0098] Подходящие дозы и схемы дозирования определяют обычными методами определения диапазона, известными специалистам в данной области техники. Обычно лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения, описанного в настоящем документе. После этого дозировку увеличивают небольшими порциями до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный в данных обстоятельствах эффект. В некоторых вариантах осуществления, настоящий способ включает введение от примерно 0,1 мкг до примерно 50 мг по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, на кг массы тела субъекта. Для пациента массой 70 кг чаще будут

использоваться дозы от примерно 10 мкг до примерно 200 мг соединения, описанного в настоящем документе, в зависимости от физиологического ответа субъекта.

[0099] Только в качестве примера, доза соединения, описанного в настоящем документе, для способов лечения заболевания, как описано в настоящем документе, составляет от примерно 0,001 до примерно 1 мг/кг массы тела субъекта в день, например, примерно 0,001 мг, примерно 0,002 мг, примерно 0,005 мг, примерно 0,010 мг, 0,015 мг, примерно 0,020 мг, примерно 0,025 мг, примерно 0,050 мг, примерно 0,075 мг, примерно 0,1 мг, примерно 0,15 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,25 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1 мг/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения, описанного в настоящем документе, для описанных способов составляет от примерно 1 до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта, подвергающегося лечению, в день, например, примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 500 мг, примерно 750 мг или примерно 1000 мг в день.

Способы лечения

[00100] В настоящем документе описаны способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включая введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера. В настоящем документе описаны способы лечения рака, связанного с Chk1, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера.

[00101] В некоторых вариантах осуществления, рак включает злокачественные опухоли, размер которых можно уменьшить, рост или распространение которых можно остановить, или симптомы которых находятся в стадии ремиссии или облегчения и/или полного излечения путем удаления или подавления и/или ингибирования функций Chk1. Злокачественные опухоли, представляющие интерес, представляют собой, но не ограничены ими, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак печени, рак желчевыводящих путей (рак желчного пузыря, желчных протоков и т. д.), рак поджелудочной железы, колоректальный рак (рак толстой кишки, рак прямой кишки и т.д.) и т.д.), рак легкого (немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, мезотелиома и т.д.), рак молочной железы, рак половых органов (рак яичников, рак матки, рак шейки матки, рак эндометрия и т.д.), рак мочевой системы (рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, опухоль яичка и т.д.), опухоли кроветворной системы (лейкоз, злокачественную лимфому, множественную миелому и т.д.), опухоли костей и мягких тканей (например, саркомы и остеосаркомы мягких тканей), рак кожи, опухоль головного мозга (например, глиобластому) и подобные.

[00102] В некоторых вариантах осуществления, термин «рак» используется в соответствии с его обычным значением в свете настоящего описания и относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих, включая лейкозы, лимфомы, меланомы, нейроэндокринные опухоли, карциномы, и саркомы. Типовые виды рака, которые можно лечить с помощью соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, фармацевтических композиций, включают острый миелоидный лейкоз, рак коры надпочечников, рак надпочечников, рак мочевого пузыря, рак костей, рак мозга, рак молочной железы (например, протоковую карциному, дольковую карциному, первичную, метастатическую), рак молочной железы, рак эндокринной системы, рак жиронакапливающих клеток печени, рак жиронакапливающих клеток поджелудочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, протоковую карциному, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, рак мочеполовых путей, глиобластома, глиома, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Ходжкина, рак почки, лейкоз (например, лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз), рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), дольковый рак, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак легких, аденокарциному, крупноклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, карциноид, саркому), рак лимфатических узлов, лимфому (например, лимфому из клеток Мантеля, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому), злокачественный карциноид, злокачественную гиперкальциемию, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, меланому, мезотелиому, мышечный рак с множественной миеломой, новообразования эндокринной или экзокринной части поджелудочной железы, нейробластома, рак яичников, болезнь Педжета соска, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, филозные опухоли, предраковые поражения кожи, первичный тромбоцитоз, рак предстательной железы (например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак (например, головы, шеи или пищевода), рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря или рак матки. В вариантах осуществления, рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака пищевода, рака пищевода, глиобластомы, рака печени, рака легких, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака слюнной железы, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы легких, рака желудка и рака матки.

[00103] эхДНК опосредует важный и клинически четкий механизм резистентности к таргетной терапии. Существуют экстренные терапевтические возможности для применения одного или нескольких ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, в виде отдельного агента или в комбинации с другими видами терапии. В

некоторых вариантах осуществления, один или несколько ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения эхДНК+ рака, эхДНК+ опухоли или эхДНК+ опухолевых клеток. Один или несколько ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения опухолей, например, с помощью одного или нескольких амплифицированных онкогенов (например, амплификации FGFR, EGFR, MET, KRAS, MDM2), в некоторых случаях, один или несколько амплифицированных онкогенов содержат не мутантные формы онкогена, и в некоторых случаях, амплифицированные онкогены включают мутантные формы онкогенов. Один или несколько ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения опухолей, для которых не существует одобренной таргетной терапии, или для которых отсутствуют высокоэффективные методы лечения. Один или несколько ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения опухолей, у которых развилась резистентность к другой терапии, такая как резистентность к таргетному агенту. В некоторых случаях, опухоль (или опухолевые клетки), леченная одним или несколькими таргетными агентами, развивает резистентность к таргетному агенту, такому как таргетный агент, таргетирующий онкоген, или таргетный агент, который непосредственно ингибирует активацию мутантных форм определенных онкопротеинов (например, KRAS, BRAF, EGFR) или вследствие фокальной амплификации, такой как амплификация на основе эхДНК самого гена-мишени, и один или несколько ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, могут быть использованы для лечения таких опухолей или опухолевых клеток.

[00104] В настоящем документе предложены способы, в которых ингибирование Chk1 одним или несколькими ингибиторами Chk1, описанными в настоящем документе, демонстрирует синтетическую летальность с рак-таргетным агентом. В некоторых вариантах осуществления, синтетическая летальность возникает при использовании одного или нескольких ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, в комбинации с рак-таргетным агентом. В некоторых случаях, опухолевый фон идентифицируется как гиперчувствительный к ингибитору Chk1 и обеспечивает достаточный терапевтический индекс для включения эффективных переносимых доз. В некоторых вариантах осуществления, синтетическая летальность возникает при использовании одного или нескольких ингибиторов Chk1, описанных в настоящем документе, в комбинации с рак-таргетным агентом, где опухоль или опухолевые клетки представляют являются эхДНК+. В некоторых случаях, ингибирование Chk1 приводит к уменьшению количества копий эхДНК. В некоторых случаях, ингибирование Chk1 приводит к усилению цитотоксичности эхДНК+ клеток. В некоторых случаях, повышенная цитотоксичность является результатом комбинации ингибирования Chk1 и ингибирования раковой мишени, такой как онкоген.

[00105] В одном аспекте способов по настоящему изобретению, опухоль или опухолевые клетки, подлежащие лечению, являются эхДНК+. В некоторых случаях, определено, что такая опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК. В

некоторых случаях, определено, что опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК, когда опухоль или опухолевые клетки имеют одну или несколько характеристик, связанных с эхДНК+ опухолями или опухолевыми клетками. Например, в некоторых случаях, сигнатура эхДНК выбрана из группы, состоящей из амплификации гена; мутация потери функции p53; отсутствия микросателлитной нестабильности (MSI-H); низкий уровень экспрессии PD-L1; низкий уровень признаков опухолевого воспаления (TIS); низкого уровня мутационной нагрузки опухоли (TMB); повышенной частоты аллельных замен, вставок или делеций (инделей); и любой их комбинации.

Комбинированная терапия

[00106] В некоторых случаях, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом или рак-таргетным агентом.

[00107] В одном из аспектов способов по настоящему документу, способ дополнительно включает введение рак-таргетного терапевтического агента, направленного на активность белкового продукта гена-мишени. В некоторых случаях, лечение рак-таргетным терапевтическим агентом и ингибитором Chk1, описанным в настоящем документе, снижает амплификацию или экспрессию гена-мишени в опухоли или опухолевых клетках. В некоторых случаях, рак-таргетный терапевтический агент вводят до ингибитора Chk1. В некоторых случаях, рак-таргетный терапевтический агент вводят одновременно с ингибитором Chk1.

[00108] В одном из аспектов способов, описанных в настоящем документе, опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК. В некоторых случаях, опухоль или опухолевые клетки приобретают сигнатуру эхДНК после введения рак-таргетного терапевтического агента. В некоторых случаях, опухоль или опухолевые клетки приобретают сигнатуру эхДНК еще до лечения. В некоторых случаях, способ предотвращает увеличение эхДНК в опухоли или опухолевых клетках.

[00109] В некоторых вариантах осуществления, второй терапевтический агент или рак-таргетный агент включает антиметаболиты, лекарственные средства на основе платины, лекарственные средства на основе растительных алкалоидов и молекулярные таргетные лекарственные средства.

[00110] В некоторых вариантах осуществления, второй рак-таргетный терапевтический агент включает агенты, повреждающие ДНК.

[00111] В некоторых вариантах осуществления, второй терапевтический агент включает лучевую терапию.

[00112] В некоторых вариантах осуществления, антиметаболиты включают 5-фторурацил, 5-фтор-2'-дезоксинуридин, тегафур, тегафур-урацил, тегафур-гимерацил-отерацил, пеметрексед, трифлуридин, трифлуридин-типирацила гидрохлорид, флударабин (или активный метаболит флударабина нуклеозида), цитарабин, гемцитабин, капецитабин, неларабин, клофарабин и ингибиторы метилирования ДНК (децитабин, гуадецитабин, азациитидин и т.д.).

[00113] В некоторых вариантах осуществления, лекарственные средства на основе платины включают цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и недаплатин.

[00114] В некоторых вариантах осуществления, лекарственные средства на основе растительных алкалоидов включают лекарственные средства, ингибирующие микротрубочки, такие как паклитаксел, доцетаксел, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и эрибулин, и лекарственные средства, ингибирующие топоизомеразу, такие как иринотекан (или активный метаболит SN-38), ногитекан и этопозид.

[00115] В некоторых вариантах осуществления, молекулярные таргетные лекарственные средства включают ингибиторы ATR (атаксии-телеангиэктазии и белка, родственного Rad3), ингибиторы AXL, ингибиторы BRAF, ингибиторы CDK4/6, другие ингибиторы Chk1 (киназы 1 контрольной точки), ингибиторы CSF1R (рецептора колониестимулирующего фактора 1), ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), ингибиторы FGFR (рецептора фактора роста фибробластов), ингибиторы FLT3 (fms-родственной тирозинкиназы 3), ингибиторы HER2, ингибиторы HSP (белка теплового шока) 90, ингибиторы KIT, ингибиторы KRAS, ингибиторы KRAS, ингибиторы MDM2 (двойных мелких хромосом мыши 2), ингибиторы MDM4 (двойных мелких хромосом мыши 4), ингибиторы MET, ингибиторы MYC, ингибиторы PARP (поли АДФ-рибозополимеразы), ингибиторы PDGFR (рецептора фактора роста тромбоцитов), ингибиторы RET, ингибиторы RNR (рибонуклеотидредуктазы), ингибиторы TIE2 (киназы 2 эндотелиальных клеток внутренней оболочки), ингибиторы TRK, ингибиторы VEGFR (рецептора фактора роста эндотелия сосудов) и ингибиторы Wee1.

[00116] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы ATR включают ART-0380, ATRN-119, ATRN-212, AZ-20, AZZ-6738, BAY-1895344, берзосертиб (M-6620), BKT-300, IMP-9064, M-1774, M-4344 (VX-803), M-6620, nLs-BG-129, NU-6027, RP-3500, SC-0245, VE-822 и VX-970. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы AXL включают кабозантиниб и гилтеритиниб.

[00117] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы BRAF включают ASN-003, AZ-304, AZ-628, DP-2874, EBI-907, EBI-945, GDC-0879, LYN 204, NMS-P285, NMS-P730, PF-04880594, TL-241, UAI-201 и UB-941. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы BRAF включают АВМ-1310, агерафениб (RXDX-105), ARQ-736, BAL-3833, белварафениб, BGB-3245, BI-882370, DAY101, лифифафениб, LUT-014, PF-07284890, PLX-8394, RX-208, VS-6766 и XL-281. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы BRAF включают дабрафениб, энкорафениб и вемурафениб.

[00118] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы CDK4/6 включают AG-122275, AM-5992, AU2-94, ПИМ-985, ПИМ-290, GW-491619, HEC-80797, MM-D37K, MS-140, NP-102, QHRD-110, R-547, RGB-286199, RGT-419B, ривициклиб, RO-0505124, THR-53, THR-79, TQB-3303, TY-302, VS2-370, ХН-30002 и WXWH-0240. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы CDK4/6 включают ауцелициклиб, AT-7519, BEBT-209, BPI-1178, BPI-16350, CS-3002, фаскаплизин, FCN-437, FN-1501, GLR-2007, HS-10342, лероциклиб, милциклиба малеат, NUV-422, ON-123300, PF-06842874, PF-06873600, PF-

07220060, SHR-6390, TQB-3616, TY-302, воруциклиб и XZP-3287. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы CDK4/6 включают абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб и трилациклиб.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, другие ингибиторы Chk1 включают AZD-7762, BEBT-260, GDC-0575, LY-2880070, PF-477736, прексасертиб, рабусертиб (LY-2603618), RG-7602, SCH-900776, SRA737 и XCCS-605B.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы CSF1R включают ARRY-382, BLZ-945 и сунитиниб.

[00121] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы EGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как APL-1898, BDTX-1535, BLU-701, BPI-361175, CH-7233163, DS-2087, E-10C, FWD-1509, IN-A008, JS-111, JS-113, LL-191, LYN 205, нептиниб, NT-004, ORIC-114, PRB-001, SIM-200, TGRX-360, WJ-13404, иинлитиниба малеат и ZSP-0391, и анти EGFR антитела, такие как 705, 707, ABX-900, CMAV-017, GB-263, KN-023, SSGJ-612 и SHR-A1307. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы EGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как абивертиниб, алфлутиниба мезилат, агерафениб (RXDX-105), ASK-120067, BBT-176, BDTX-189, BEBT-109, бефортиниба мезилат, беитатини, BPI-7711, BPI-D0316, BLU-945, СК-101, доситиниб, DFP-17729, DZD-9008, эпертиниб, эпитиниб (HMPL-813), ES-072, FCN-411, FHND-9041, фурмонертиниб, GMA-204, Немау-022, JRF-103, КР-673, ларотиниб, лазертиниб, майхуатиниб, маризомиб, мобоцертиниб, напутиниба тозилат, назартиниб, NRC-2694-А, OBX1-012, олафертиниб, олмутиниб, оритиниб, пиротиниб, позиотиниб, SPH-1188, тарлоксотиниб, телиатиниб (HMPL-309), TAS-6417, TPC-064, TQB-3804, TY-9591, WSD-0922, XZP-5809, YK-029A, YZJ-0318 и зорифертиниб, и анти-EGFR антитела, такие как как 602, С-005, CDP1, депатукзумаб, E01001, GC-1118A, GR-1401, HLX-07, HS-627, I-010, имгатузумаб, JMT-101, JZB-28, KN-026, MP-0274, QL-1203, SCT-200, серклутамаб, SYN-004 и TAD-011. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы EGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как афатиниб, амивантамаб, аумолертиниб (алмонертиниб), дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, икотиниб, лапатиниб, осимертиниб и пиротиниб, и анти-EGFR антитела, такие как цетуксимаб, нецитумумаб, нимотузумаб и панитумумаб.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы FGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как ABSK-012, ABSK-061, AST-56100, BIO-1262, BGS-2219, EVT-601, FPI-1966, JAB-6000, KIN-3248, SAR-439115, SC-0011 и WXSH-0011, и анти-FGFR антитела, такие как M-6123, OM-RCA-001. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы FGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как 3D-185, ABSK-011, ABSK-091, альдафермин, алофаниб, AZD-4547, BFKB-8488A, BPI-17509, BPI-43487, CPL-304-110, деразантиниб, E-7090, EVER-4010001, FGF-401, физогатиниб, футибатиниб, гунагратиниб, H3B-6527, HH-185, HMPL-453, HS-236, ICP-105, ICP-192, инфигратиниб, MAX-40279, RLY-4008, рогаратиниб, SAR-442501, SY-4798, TT-00434 и золигратиниб (FF-284), и анти-GFR антитела, такие как бемаритузумаб. В

некоторых вариантах осуществления, ингибиторы FGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как эрдафитиниб и пемигатиниб.

[00123] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы FLT3 включают кабозантиниб, гилтеритиниб, мидостаурин, сорафениб и сунитиниб.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы HER2 включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как LL-191, NT-004, SPH-3261 и VRN-10, и анти-Her2 антитела, такие как 704, 706, AbGn-110, ACE-1702, ALL-C-2137, ANT-043, AT-501, ATV:HER2, BSI-001, GB-251, Герцептарг, НК-001, IGEM-H, KL-A166, KM-254, KM-257, LIN-001, LIN-002, MI-180021, SHR-A1811, SSGJ-612, VB7-756, ZV-0201. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы HER2 включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как AR-788, BDTX-189, DZD-1516, эпэртиниб, JRF-103, ларотиниб, майхуатиниб, мобоцертиниб, NRC-2694-A, пиротиниб, позитиниб, тарлоксотиниб, TAS-0728 и ZN-A-1041, и анти-Her2 антитела, такие как AC-101, ARX-788, B00-2, BAT-1006, BAY-2701439, BCD-147, DAC-001, диситамаб ведотин, DP-303с, E01001, GP-2, GQ-1001, HLX-22, KN-026, LCB-14, MB-103, MBS-301, MRG-002, MRT-201, MP-0273, PF-06804103, QL-1209, TAA-013, WLB-301, занидатамаб, зенокутузумаб и ZW-49. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы HER2 включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как афатиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб и тукатиниб, и анти-Her2 антитела, такие как маргетуксимаб, пертузумаб и трастузумаб.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы HSP90 включают ганетеспиб, люминеспиб и оналеспиб.

[00126] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы KIT включают ленватиниб, мидостаурин, пазопаниб, сорафениб и сунитиниб.

[00127] В некоторых вариантах осуществления, KRAS включает низкомолекулярные ингибиторы, такие как ABREV01, ARS-1620, APG-1842, ATG-012, BVP-454, BEPT-607, BI-2852, BI-1823911, BPI-421286, BTX-2541, COTI-219, IMM-1811900, JAB-21000, JAB-22000, JAB-23000, JAB-BX300, JP-002, KR-12, LYN 202, MRTX-1133, RAS-F, RMC-6236, RMC-6291, SDGR 5, STX-301 и YL-15293, и анти-KRAS антитела, такие как SBT-100, SBT-102 и SBT-300. В некоторых вариантах осуществления, KRAS включает низкомолекулярные ингибиторы, такие как адаграсиб, ARS-3248, D-1553, GDC-6036, JDQ-443, LY3537982, соторасиб (AMG 510) и BI 1701963.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы MDM2 включают AD-021.32, CYC700, DS-5272, MI-1061, MI-219, MI-43, MD-224, MK-8242, NU-8231, OM-301, PXN-527, Rigel-3, RO-2468, RO-5353, RO-5963 и SIL-43. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы MDM2 включают ALRN-6924, APG-115, ASTX-295, ATSP-7041, BI-907828, CGM-097, идасанутлин, KRT-232 (AMG-232), MI-77301 (SAR405838, SAR299155), NVP-CGM097, RAIN-32 (миладеметан), RG7112 (RO5045337), RG7388 (RG7775), сердеметан (JNJ-26854165), сиремадлин и UBX-0101.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы MDM4 включают 17AAG, 489-PXN, CTX1, FL-118, инуланолид А, К-178 и SAN-p53-8. В некоторых

вариантах осуществления, ингибиторы MDM4 включают APG-115, ALRN-6924, ATSP-7041 и BI-907828.

[00130] В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярные ингибиторы MET, такие как ABP-1130, BPI-1831, BPI-2021, BYON-3521, CG-203306, CX-1003, Debio-1144, EMD-94283, EMT-100, EMT-101, HE-003, LMV-12, LS-177, NX-125, OMO-2, PF-4254644, PRX-MET, PTX-2173, QBH-196, RP-1400, SAB-Y14, SAR-125844, SGX-126, SYD-3521, WXSH-0011, X-379 и XL-265, и анти-MET антитела, такие как ABX-900, GB-263, FS-101, LY-3164530, LY-3343544, PMC-002 и SAIT-301. В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярные ингибиторы MET, такие как ABN-401, ABT-700, AMG-208, AMG-337, ARGX-111, BAY-85-3474, BMS-817378, бозитиниб, BPI-9016M, глуметиниб, голватиниба тартрат, GST-HG161, HQP-8361, I-020, JNJ-38877605, канитиниб, мерестиниб, МК-2461, МК-8033, OMO-1, памуфетиниб, S-49076, саволитиниб, SPH-3348, тивантиниб, SAR-125844, SCR-1515 и TPX-0022, и нти-MET антитела, такие как APL-101, CKD-702, EMB-01, EMI-137, филатузумаб, HLX-55, HS-10241, MCLA-129, MT-8633, NOV-1105, RC-108, REGN-5093, SHR-A1403, Sym-015, телисотузумаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярные ингибиторы MET, такие как амивантамаб, капматиниб, кризотиниб и тепотиниб .

[00131] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы PARP включают нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы PDGFR представляют собой ингибиторы PDGFR α и/или PDGFR β и включают ленватиниб, мидостаурин, пазопаниб, сорафениб и сунитиниб.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы RET включают сунитиниб, кабозантиниб, сорафениб, ленватиниб и вандетаниб.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы RNR включают 5-хлор-2-(n-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)бензамид, кладрибин, клофарабин, COH29 (N-[4-(3,4-дигидроксифенил)-5-фенил-1,3-тиазол-2-ил]-3,4-дигидроксибензамид), флуарабин, гемцитабин, гидроксимочевину, мотексафин гадолиний, осалмид, TAS1553, тезацитабин и триапин.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы TIE2 включают кабозантиниб.

[00136] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы TRK включают кабозантиниб и энтректиниб.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы VEGFR представляют собой ингибиторы по меньшей мере одного из VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 и включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как сунитиниб, кабозантиниб, мидостаурин, сорафениб, вандетаниб, пазопаниб, ленватиниб и акситиниб, и анти-VEGFR антитела, такие как как рамуцирумаб.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы Wee1 включают

адавосертиб, AZD1775 (MK1775), Vos-I, босутиниб, DC-859/A, Debio 0123, IMP7068, NUV-569, PD 407824, PD0166285, PD0166285, PD0407824, SC-0191, SDR-7778, SDR-7995, WEE1-IN-3 и ZN-c3.

[00139] В некоторых вариантах осуществления, польза, которую испытывает пациент, увеличивается за счет введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, со вторым терапевтическим агентом (который также включает схему лечения), который также оказывает терапевтическое действие.

[00140] В одном конкретном варианте осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, причем соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, или его стереоизомер, и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности.

[00141] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, которое лечат, общая польза, которую испытывает пациент, является аддитивной для двух терапевтических агентов, или пациент испытывает синергическую пользу.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, различные терапевтически эффективные дозировки соединений, описанных в настоящем документе, будут использоваться при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяются способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, включают использование метрономного дозирования, т.е. введение более частых и более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, комбинированная схема лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера начинается до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжается до любого момента во время лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Она также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер, и второй агент, используемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время для облегчения клинического ведения пациента.

[00143] Понятно, что схема дозирования для лечения, профилактики или улучшения состояния(й), для которого(ых) ищут облегчение, модифицируется в соответствии с множеством факторов (например, заболевание, нарушение или состояние, от которого страдает субъект; возраст, вес, пол, диета и состояние здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях, используемая схема дозирования варьируется и, в некоторых вариантах осуществления, отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

[00144] Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого конкретного лекарственного средства, заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. В дополнительных вариантах осуществления, при совместном введении со вторым терапевтическим агентом, соединение, предложенное в настоящем документе, вводят либо одновременно со вторым терапевтическим агентом, либо последовательно.

[00145] При комбинированной терапии, несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение происходит одновременно, несколько терапевтических агентов предложены, только в качестве примера, в одной, унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток, в виде одной инфузии или в виде двух отдельных инфузий).

[00146] Описанные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также комбинированные методы лечения вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте осуществления, соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо, после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления, продолжительность лечения варьируется, и продолжительность лечения корректируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, в конкретных вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, или состав, содержащий это соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от примерно 1 месяца до примерно 5 лет.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер вводят в комбинации с адьювантом. В одном варианте осуществления,

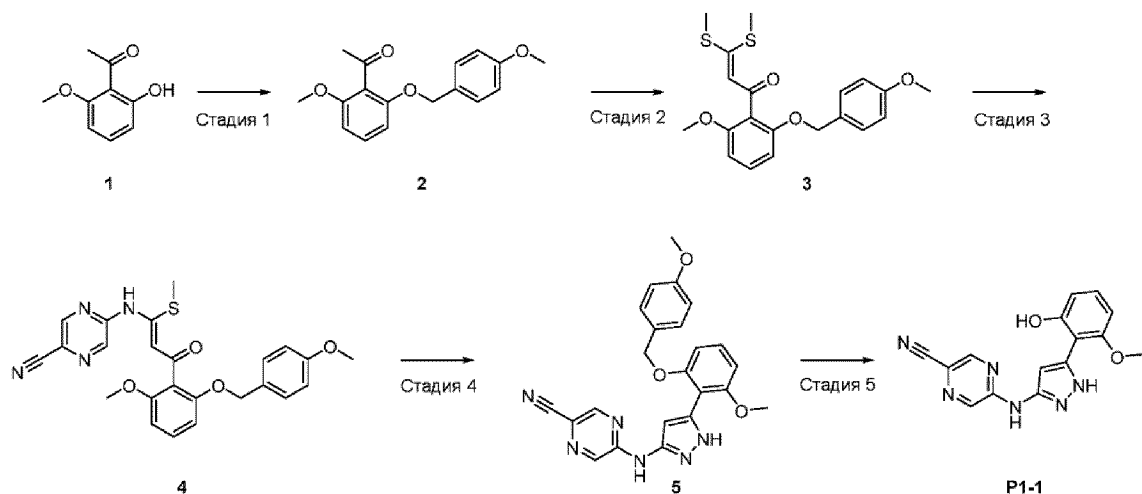
терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается за счет введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант имеет минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента увеличивается).

ПРИМЕРЫ

[00148] Все конечные соединения очищают либо высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), либо сверхкритической жидкостной хроматографией (СЖХ) и охарактеризованы с помощью протонного (^1H) ЯМР. Все химикаты приобретают у коммерческих поставщиков и используют в том виде, в котором они были получены, если не указано иное. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) записывают на спектрометрах Bruker AVANCE 400 МГц. Химические сдвиги выражают в δ ч/млн и калибруют по пику остаточного растворителя (CDCl_3 , 7,26 ч/млн; $\text{DMSO-}d_6$, 2,54 ч/млн). Константы сочетания (J), если они указаны, указаны в герцах. Мультиплетности сообщают с использованием следующих сокращений: с=синглет, д=дублет, дд=дублет дублетов, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет (дан диапазон мультиплета), ш=широкий сигнал и дт=дублет триплетов. Спектры углеродного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ЯМР) записывают с использованием спектрометра Bruker AVANCE HD при частоте 100 МГц. Химические сдвиги выражают в δ ч/млн и калибруют по пику растворителя: углерод (CDCl_3 , 77,23 ч/млн).

[00149] Все конечные соединения очищают ВЭЖХ с обращенной фазой или СЖХ. Чистоту тестируемых соединений определяют методом ВЭЖХ на приборе SHIMADZU LC-2010A HT. Условия ВЭЖХ следующие: колонка XBRIDGE C18, 3,5 мкм, 2,1 мм x 50 мм, вода (+0,05% ТФК):ацетонитрил (+0,05% ТФК), ацетонитрил от 0 до 60% в течение 7 минут, ацетонитрил от 60% до 100% в течение 1 минуты, скорость потока 0,8 мл/мин, УФ-обнаружение ($\lambda=214, 254$ нм). Масс-спектры получают методом ЖХМС на приборе LCMS-Agilent 6125 с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР). Условия ЖХМС следующие: колонка Waters Cortecs C18+, 2,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм; температура колонки 45°C; подвижная фаза: ацетонитрил (+0,05% муравьиная кислота):вода (+0,05% муравьиная кислота); градиент от 5% ацетонитрила до 95% ацетонитрила за 1,0 мин, выдержка 1,0 мин, всего 2,5 мин; скорость потока 1,8 мл/мин; УФ-обнаружение ($\lambda=214, 254$ нм). Хиральную чистоту тестируемых соединений определяют с использованием прибора Thar SFC prep 80.

Получение P1-1: 5-((5-(2-Гидрокси-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: 1-(2-Метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-он (2)

[00150] К смеси 1-(2-гидрокси-6-метоксифенил)этан-1-она (10 г, 60,2 ммоль) и карбоната калия (16,64 г, 120,4 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (70 мл) при 0°C добавляют 4-метоксибензилхлорид (10,37 г, 66,2 ммоль) по каплям в течение более 10 минут. Реакционную смесь нагревают до 35°C в течение 18 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (350 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3×200 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,291 мин, ЭРМС m/z=308,9 [M+Na]⁺.

Стадия 2: 1-(2-Метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3,3-бис(метилтио)проп-2-ен-1-он (3)

[00151] К смеси трет-бутоксид лития (8,71 г, 108,8 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (160 мл) добавляют 1-(2-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-он (14,5 г, 50,6 ммоль) под азотом, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси медленно добавляют дисульфид углерода (4,82 г, 63,3 ммоль) в течение более 10 минут, сохраняя внутреннюю температуру ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют йодметан (15,8 г, 111,3 ммоль), медленно сохраняя внутреннюю температуру ниже 30°C. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (600 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3×300 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,365 мин, ЭРМС m/z=412,6 [M+Na]⁺.

Стадия 3: 5-((3-(2-Метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1-(метилтио)-3-

оксопроп-1-ен-1-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (4)

[00152] К смеси гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,54 г, 38,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (200 мл) добавляют 5-аминопиразин-2-карбонитрил (3,69 г, 30,7 ммоль) четырьмя порциями в течение более 5 минут при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут, оставляя смесь нагреваться до 5°C. К реакционной смеси добавляют 1-(2-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3,3-бис(метилтио)проп-2-ен-1-он (10 г, 25,6 ммоль) порциями. Полученную суспензию перемешивают при 5°C в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревают до 66°C в течение 8 часов. Реакцию гасят ледяной водой (300 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (12 г, неочищенное), которое используют без очистки. ЖХМС: Rt=1,386 мин, ЭРМС m/z=462,7 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-((5-(2-Метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (5)

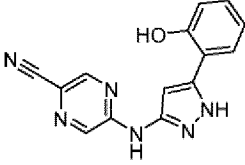
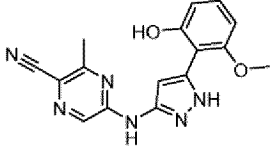
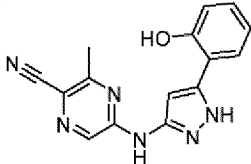
[00153] К смеси неочищенного 5-((3-(2-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1-(метилтио)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (12 г) и уксусной кислоты (4,67 г, 77,6 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляют гидрат гидразина (2,59 г, 51,8 ммоль), что вызывает незначительную экзотерму. Полученную желтую суспензию медленно нагревают до 70°C, и реакционную смесь перемешивают априорит 70°C в течение 6 часов под азотом. Густую суспензию медленно охлаждают до температуры ниже 30°C. Осадок собирают и твердое вещество промывают холодным этанолом (200 мл). Продукт сушат под вакуумом при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (8 г, 73% выход за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,313 мин, ЭРМС m/z=428,7 [M+H]⁺.

Стадия 5: 5-((5-(2-Гидрокси-6-метоксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (P1-1)

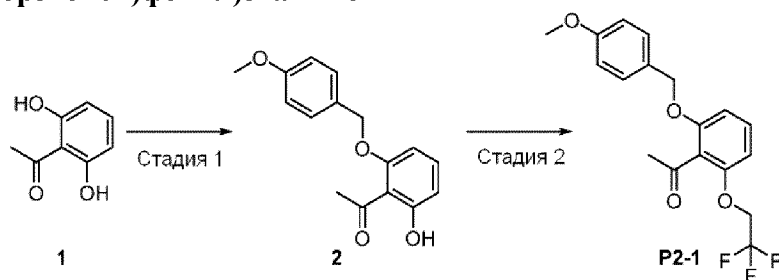
[00154] Раствор 5-((5-(2-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (8 г, 18,7 ммоль) и хлороводорода (4М в 1,4-диоксане, 80 мл, 320 ммоль) нагревают до 65°C в течение 5 часов. Коричневую суспензию охлаждают до комнатной температуры. Осадок собирают, и твердое вещество промывают этилацетатом (150 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (7 г, 18,4 ммоль). Продукт (7 г) суспендируют в тетрагидрофуране (100 мл). К смеси добавляют триэтиламин (4,65 г, 46 ммоль), и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтруют, и фильтрат выпаривают. Остаток суспендируют в диэтиловом эфире (20 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадок собирают с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,160 мин, ЭРМС m/z=308,8 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)

δ ч/млн 10,83 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,15 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

[00155] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P1-2		278,1	278,9
P1-3		322,1	323,1
P1-4		292,1	293,0

Получение P2-1: 1-(2-((4-Метоксибензил)окси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)этан-1-он



Стадия 1: 1-(2-Гидрокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-он (2)

[00156] К смеси 1-(2,6-дигидроксифенил)этан-1-она (10 г, 65,7 ммоль) и 4-метоксибензилового спирта (9,08 г, 65,7 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (50 мл) добавляют карбонат калия (8,16 мл, 72,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (11 г, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,398 мин, ЭРМС m/z=294,8. [M+Na]⁺.

Стадия 2: 1-(2-((4-Метоксибензил)окси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)этан-1-он (P2-1)

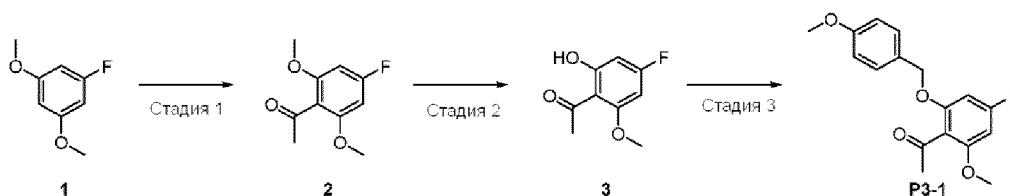
[00157] К смеси 1-(2-гидрокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-она (28 г, 102,8 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-йодэтана (30,21 г, 143,9 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (100 мл) добавляют карбонат калия (25,57 г, 185 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в

воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (12,57 г, 33% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,393$ мин, ЭРМС $m/z=376,7$ $[M+H]^+$.

[00158] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P2-2		326,2	349,1
P2-3		326,2	349,0

Получение P3-1: 1-(4-Фтор-2-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-она



Стадия 1: 1-(4-Фтор-2,6-диметоксифенил)этан-1-он (2)

[00159] К раствору трихлорида алюминия (17,15 г, 127,9 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляют 1-фтор-3,5-диметоксибензол (20 г, 128 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют ацетилхлорид (9,06 мл, 128,2 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривают и остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (9,6 г, 38% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,090$ мин, ЭРМС $m/z=199,1$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(4-Фтор-2-гидрокси-6-метоксифенил)этан-1-он (3)

[00160] К смеси 1-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)этан-1-она (3,1 г, 15,6 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют трибромид бора (2,25 мл, 23,4 ммоль) при -20°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривают и остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 90% выход) в виде желтого масла. ЖХМС:

Rt=1,305 мин, ЭРМС m/z=184,9 [M+H]⁺.

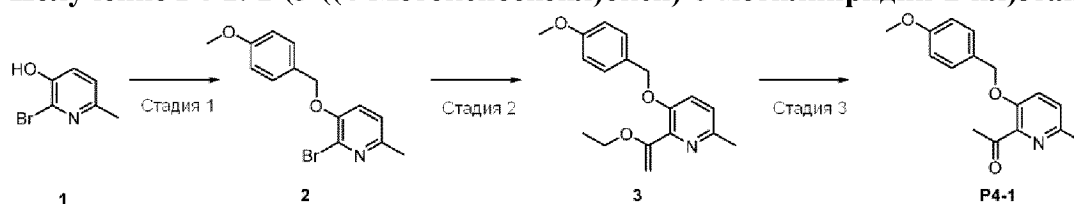
Стадия 3: 1-(4-Фтор-2-метокси-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-он (P3-1)

[00161] К смеси 1-(4-фтор-2-гидрокси-6-метоксифенил)этан-1-она (2,6 г, 14,1 ммоль) и 4-метоксибензилхлорида (2,25 мл, 16,9 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (20 мл) при 0°C добавляют карбонат калия (2,33 г, 16,9 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Реакцию гасят водой (20 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 65% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: Rt=1,237 мин, ЭРМС m/z=327,1 [M+Na]⁺.

[00162] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P3-2		320,1	342,7
P3-3		304,1	326,7

Получение P4-1: 1-(3-((4-Метоксибензил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)этан-1-он



Стадия 1: 2-Бром-3-((4-метоксибензил)окси)-6-метилпиридин (2)

[00163] К раствору 2-бром-6-метилпиридин-3-ола (15 г, 79,8 ммоль) и карбоната калия (27,6 г, 199,5 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (100 мл) добавляют 4-метоксибензилхлорид (13 мл, 95,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают насыщенным раствором соли (300 мл) и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (22 г, 81% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,135 мин, ЭРМС m/z=308,0 [M+H]⁺.

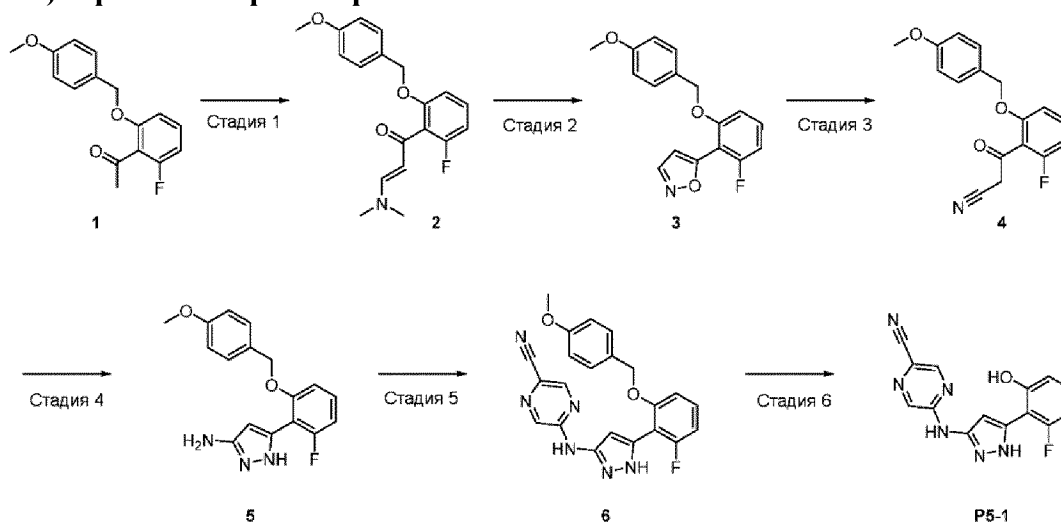
Стадия 2: 2-(1-Этоксивинил)-3-((4-метоксибензил)окси)-6-метилпиридин (3)

[00164] К раствору 2-бром-3-((4-метоксибензил)окси)-6-метилпиридина (6,6 г, 21,4 ммоль) и трибутил(1-этоксипентил)станнана (15,46 г, 42,8 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (7,42 г, 6,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают, и остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 84% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: Rt=1,144 мин, ЭРМС m/z=300,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 1-(3-((4-Метоксибензил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)этан-1-он (P4-1)

[00165] К раствору 2-(1-этоксивинил)-3-((4-метоксибензил)окси)-6-метилпиридина (6,0 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют 1 N хлористоводородную кислоту (50 мл, 50 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь нейтрализуют (pH 7) добавлением твердого бикарбоната натрия. Смесь выпаривают, и остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 33% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,332 мин, ЭРМС m/z=272,0 [M+H]⁺.

Получение P5-1: 5-((5-(2-Фтор-6-гидроксибензил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: 3-(Диметиламино)-1-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)проп-2-ен-1-он (2)

[00166] Смесь 1-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)этан-1-она (5 г, 18,24 ммоль) и диметилацеталь N, N-диметилформамида (9,69 мл, 73,0 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (40 мл) нагревают до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (6,5 г) в виде желтого масла, которое используют без очистки. ЖХМС: Rt=1,205 мин, ЭРМС m/z=329,8 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(2-Фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)изоксазол (3)

[00167] Смесь неочищенного 3-(диметиламино)-1-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)проп-2-ен-1-она (5,85 г, 17,78 ммоль) и гидрохлорид гидросиламина (1,35 г, 19,6 ммоль) в безводном этаноле (60 мл) перемешивают при 40°C

в течение 3 ч под азотом. Смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт берут в этилацетате (20 мл). К раствору добавляют петролейный эфир (30 мл). Осадок собирают, и твердое вещество сушат при 40°C под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 82% выход за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,258 мин, ЭРМС m/z=300,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-(2-Фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3-оксопропаннитрил (4)

[00168] Смесь 5-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)изоксазола (1 г, 3,34 ммоль) и гидроксида калия (156 мг, 5,02 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают, и остаток берут в воде (20 мл). Смесь подкисляют до pH 5 добавлением насыщенного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде желтого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки. ЖХМС: Rt=1,180 мин, ЭРМС m/z=322,1 [M+Na]⁺.

Стадия 4: 5-(2-Фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-амин (5)

[00169] Смесь неочищенного 3-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3-оксопропаннитрила (900 мг), гидрата гидразина (1,22 мл, 18,06 ммоль) и уксусной кислоты (688 мкл, 12,04 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) медленно нагревают до 80°C, и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают, и неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 86% выход за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,017 мин. ЭРМС m/z=314,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 5-((5-(2-Фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (6)

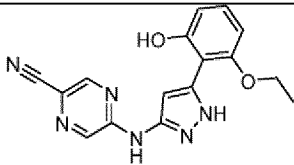
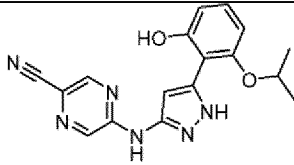
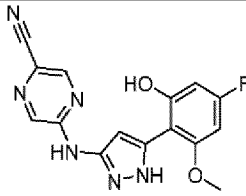
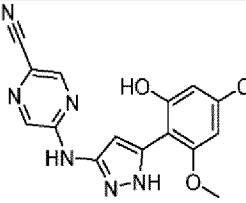
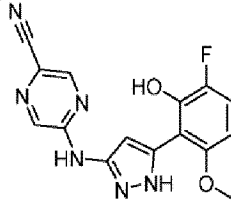
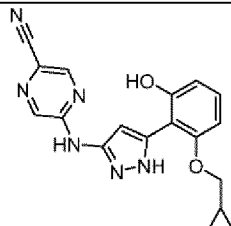
[00170] К смеси 5-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-амина (1 г, 3,19 ммоль) и 5-хлорпиразин-2-карбонитрила (533 мг, 3,83 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляют 4-этилморфолин (1,21 мл, 9,57 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (20 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл), и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 45% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,196 мин, ЭРМС m/z=417,1 [M+H]⁺.

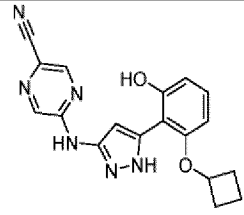
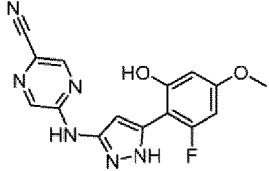
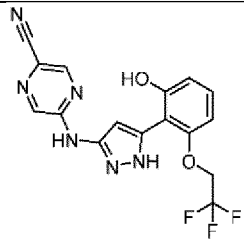
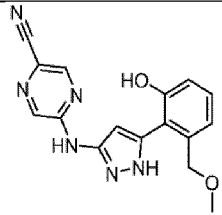
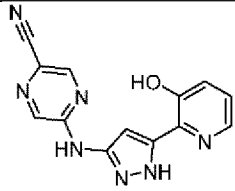
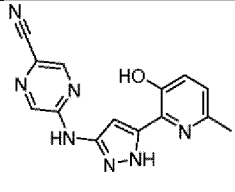
Стадия 6: 5-((5-(2-Фтор-6-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (P5-1)

[00171] Раствор 5-((5-(2-фтор-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-

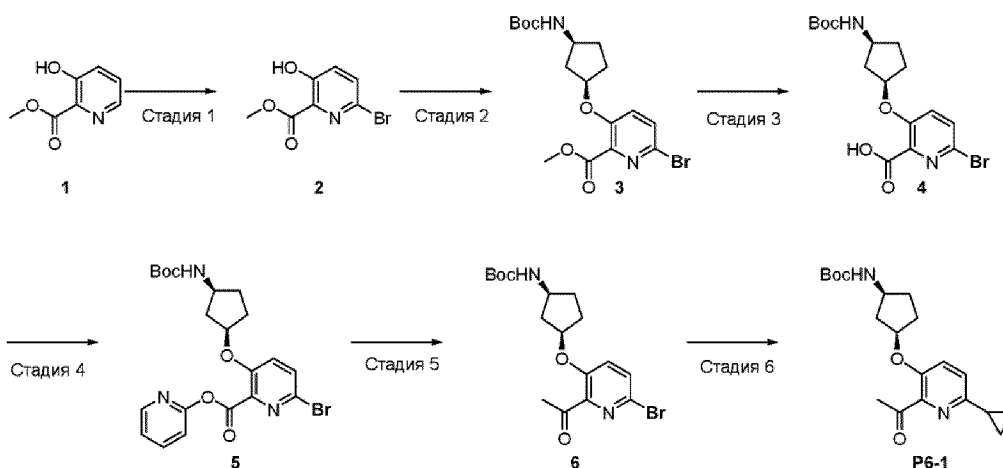
ил)амино)пиазин-2-карбонитрила (560 мг, 1,89 ммоль) и хлороводорода (4М в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль) нагрывают до 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и осадок собирают. Фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (30 мл) с получением неочищенного дигидрохлорида (400 мг). Неочищенное твердое вещество суспендируют в тетрагидрофуране (10 мл). К смеси добавляют триэтиламин (336 мкл, 2,42 ммоль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтруют и выпаривают. Остаток суспендируют в диэтиловом эфире (10 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадок собирают и сушат с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,101 мин, ЭРМС m/z=297,2 [M+H]⁺.

[00172] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P5-2		322,1	323,2
P5-3		336,1	337,2
P5-4		326,1	326,8
P5-5		342,1	343,0
P5-6		326,1	327,0
P5-7		348,1	349,0

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P5-8		348,1	349,1
P5-9		326,1	327,1
P5-10		376,1	377,1
P5-11		322,1	323,0
P5-12		279,1	280,0
P5-13		293,1	294,0

Получение P6-1: *трет*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-((2-ацетил-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат



Стадия 1: Метил 6-бром-3-гидроксипиколинат (2)

[00173] К раствору метил 3-гидроксипиридин-2-карбоксилата (3 г, 19,6 ммоль) в воде (30 мл) добавляют бром (1,20 мл, 23,5 ммоль) по каплям при -15°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасят насыщенным водным тиосульфатом натрия (20 мл) и смесь экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 59% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,165$ мин, ЭРМС $m/z=232,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Метил 6-бром-3-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколинат (3)

[00174] К раствору метил 6-бром-3-гидроксипиколината (1,5 г, 6,5 ммоль), *трет*-бутил ((1*S*,3*S*)-3-гидроксициклопентил)карбамата (1,57 г, 7,8 ммоль) и трифенилфосфина (3,41 г, 13 ммоль) в безводном дихлорметане (15 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (2,56 мл, 13 ммоль) при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,344$ мин, ЭРМС $m/z=436,9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 3: 6-Бром-3-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколиновая кислота (4)

[00175] К раствору метил 6-бром-3-(((1*S*,3*S*)-3-{{{*трет*-бутоксикарбонил}амино}циклопентил}окси)пиридин-2-карбоксилата (2,6 г, 6,3 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют водный гидроксид натрия (5,4 М, 2,3 мл, 12,6 ммоль) по каплям при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривают. Остаток разбавляют водой

(20 мл) и смесь нейтрализуют (pH 7) добавлением 1N хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл), и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 68% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: Rt=1,229 мин, ЭРМС m/z=423,1 [M+Na]⁺.

Стадия 4: Пиридин-2-ил 6-бром-3-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколинат (5)

[00176] Смесь 6-бром-3-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколиновую кислоту (1,9 г, 4,7 ммоль), пиколиновый ангидрид (1,53 г, 7,1 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (57 мг, 0,47 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч под азотом. Смесь экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 71% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: Rt=1,335 мин, ЭРМС m/z=478,1 [M+H]⁺.

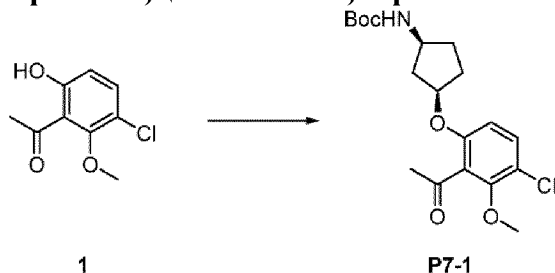
Стадия 5: трет-Бутил ((1S,3R)-3-((2-ацетил-6-бромпиридин-3-ил)окси)циклопентил)(метил)карбамат (6)

[00177] К раствору пиридин-2-ил 6-бром-3-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколината (1,6 г, 3,3 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют раствор бромида метилмагния (3 М в диэтиловом эфире, 1,2 мл, 3,6 ммоль) по каплям при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасят насыщенным водным хлоридом аммония (30 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 14% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt=1,374 мин, ЭРМС m/z=421,1 [M+Na]⁺.

Стадия 6: трет-Бутил ((1S,3R)-3-((2-ацетил-6-циклопропилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (P6-1)

[00178] Смесь трет-бутил ((1S,3R)-3-((2-ацетил-6-бромпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамата (170 мг, 0,425 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (73 мг, 0,85 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (98 мг, 0,085 ммоль) и карбоната цезия (277 мг, 0,85 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) перемешивают при 90°C в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают и остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 16% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt=1,448 мин, ЭРМС m/z=361,1 [M+H]⁺.

Получение P7-1: трет-Бутил ((1S,3R)-3-(2-ацетил-4-хлор-3-

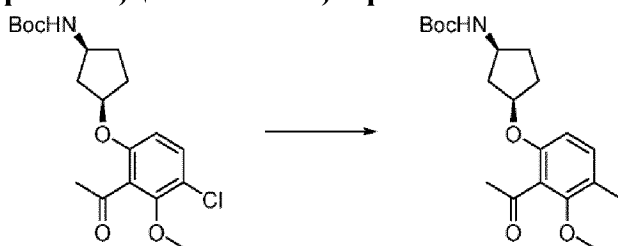
метоксифенокси)циклопентил)карбамат

[00179] К смеси 1-(3-хлор-6-гидрокси-2-метоксифенил)этан-1-она (2,0 г, 9,97 ммоль), *трет*-бутил ((1*S*,3*S*)-3-гидроксициклопентил)карбамата (2,4 г, 11,96 ммоль) и трифенилфосфина (5,2 г, 19,93 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (3,89 мл, 19,93 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят водой (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 68% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $R_t=1,415$ мин, ЭРМС $m/z=406,1$ $[M+Na]^+$.

[00180] Следующее соединение получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P7-2		383,1	406,1

Получение P8-1: *трет*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-ацетил-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат

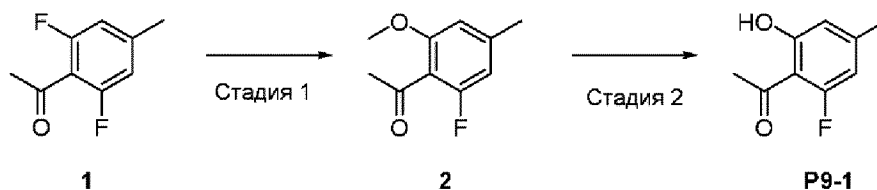


[00181] Смесь *трет*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-ацетил-4-хлор-3-метоксифенокси)циклопентил)карбамата (1,0 г, 2,6 ммоль), триметилбороксина (490 мг, 3,9 ммоль), дихлорида [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPPSI-IPr, 180 мг, 0,26 ммоль) и карбоната калия (1,08 г, 7,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревают до 100°C в течение 18 ч под азотом. Смесь выпаривают, и остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,403$ мин, ЭРМС $m/z=386,0$ $[M+Na]^+$.

[00182] Следующее соединение получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P8-2		363,2	386,0

Получение P9-1: 1-(2-Фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-он



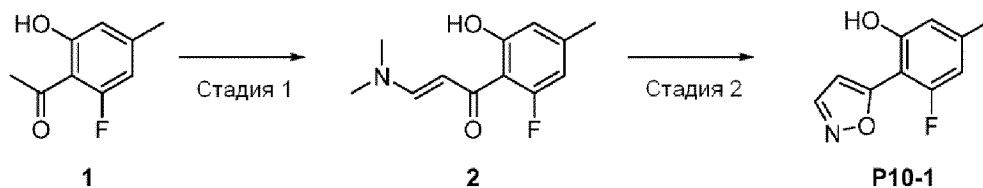
Стадия 1: 1-(2-Фтор-6-метокси-4-метилфенил)этан-1-он (2)

[00183] К раствору 1-(2,6-дифтор-4-метилфенил)этан-1-она (690 мг, 4,05 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют метоксид натрия (5,4 М в метаноле, 1,12 мл, 6,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривают. Неочищенный продукт берут в воде (30 мл), и смесь экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 50% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,246 мин, ЭРМС m/z=183,1 [M+1]⁺.

Стадия 2: 1-(2-Фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-он

[00184] К смеси 1-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)этан-1-она (410 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют трихлорид алюминия (453 мг, 3,4 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч под азотом. Реакцию гасят водой (50 мл), и смесь экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 69% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: Rt=1,336 мин, ЭРМС нет массы.

Получение P10-1: 3-Фтор-2-(изоксазол-5-ил)-5-метилфенол



Стадия 1: 3-(Диметиламино)-1-(2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-ен-1-он (2)

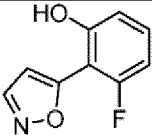
[00185] Смесь 1-(2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)этан-1-она (220 мг, 1,31 ммоль)

и диметилацетата N, N-диметилформаида (522 мкл, 3,9 ммоль) в безводном N, N-диметилформаиде (5 мл) нагривают до 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (240 мг) в виде желтого масла, которое используют без очистки. ЖХМС: Rt=1,266 мин, ЭРМС m/z=224,2 [M+H]⁺.

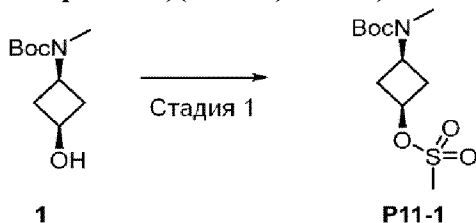
Стадия 2: 3-Фтор-2-(изоксазол-5-ил)-5-метилфенол (P10-1)

[00186] Смесь неочищенного 3-(диметиламино)-1-(2-фтор-6-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-ен-1-она (240 мг) и гидрохлорида гидроксиламина (112 мг, 1,61 ммоль) в безводном этанол (5 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают, и остаток берут в воде (30 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 71% выход за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,168 мин, ЭРМС m/z=194,1 [M+H]⁺.

[00187] Следующее соединение получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P10-2		179,1	180,1

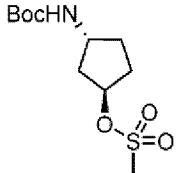
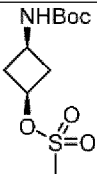
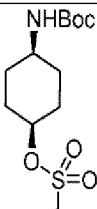
Получение P11-1: метансульфоната (1*s*,3*s*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклобутила



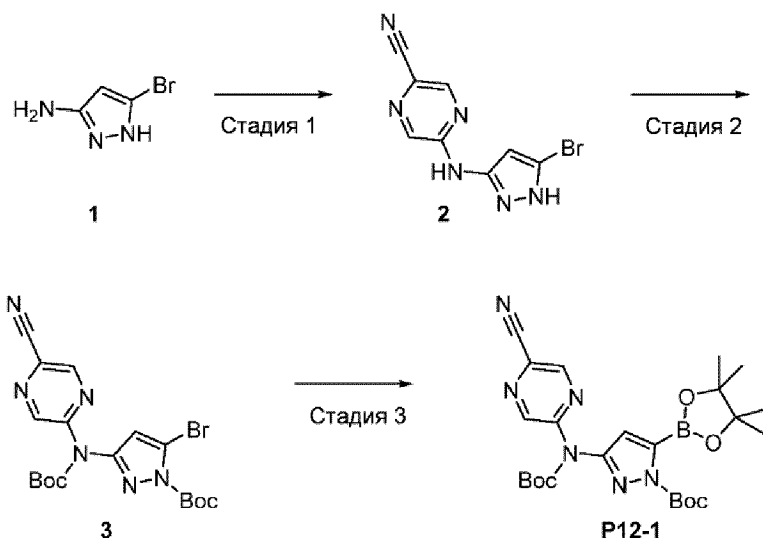
[00188] К раствору *трет*-бутил ((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)(метил)карбамата (300 мг, 1,48 ммоль) и триэтиламина (620 мкл, 4,45 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют метансульфонилхлорид (190 мкл, 2,22 ммоль), и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (450 мг) в виде белого твердого вещества, которое используют без очистки. ЖХМС: Rt=1,222 мин, ЭРМС m/z=302,1 [M+Na]⁺.

[00189] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
-----	-----------	----	-------------

P11-2		279,1	302,2
P11-3		265,1	288,0
P11-4		293,1	316,0

Получение P12-1: *tert*-Бутил 3-((*tert*-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



Стадия 1: 5-((5-бром-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (2)

[00190] Смесь 5-хлорпиразин-2-карбонитрила (10 г, 71,7 ммоль), 5-бром-1H-пиразол-3-амина (12,19 г, 75,25 ммоль) и карбоната цезия (70,0 г, 215 ммоль) в диметилсульфоксиде (250 мл) перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (1 л) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Осадок собирают, и фильтровальную лепешку промывают водой (1 л) и сушат с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 95% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,080 мин, ЭРМС m/z=264,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: *tert*-Бутил 5-бром-3-((*tert*-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (3)

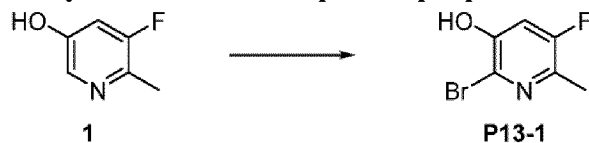
[00191] Смесь 5-((5-бром-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (18 г, 67,9 ммоль) и ди-*tert*-бутилдикарбоната (76 г, 348 ммоль) нагревают до 80°C в течение

18 ч. Смесь выпаривают под вакуумом, и неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (28 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,440$ мин, ЭРМС $m/z=486,9$ $[M+Na]^+$.

Стадия 3: трет-Бутил 3-((трет-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (P12-1)

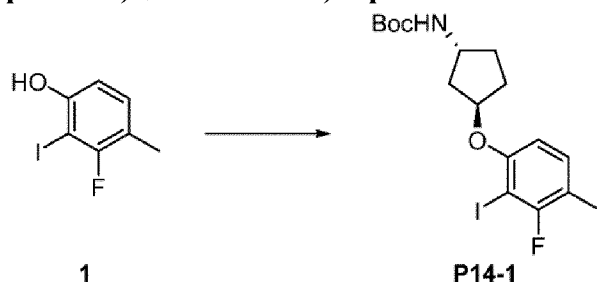
[00192] Смесь трет-бутил 5-бром-3-((трет-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилата (3,0 г, 6,46 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,3 г, 9,06 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (948 мг, 1,30 ммоль) и ацетата калия (1,27 г, 12,94 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивают при 90°C в течение 2,5 ч под азотом. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют дихлорметаном (100 мл). Смесь фильтруют, и твердое вещество промывают дихлорметаном (2×100 мл). Фильтрат выпаривают и остаток берут в дихлорметане (20 мл). Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 66% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $R_t=1,261$ мин, ЭРМС $m/z=331,1$ $[M+H-Вос-пинакол]^+$.

Получение P13-1: 2-Бром-5-фтор-6-метилпиридин-3-ол



[00193] К раствору 5-фтор-6-метилпиридин-3-ола (100 мг, 0,79 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляют бром (44 мкл, 0,87 ммоль) по каплям при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в воду (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 97% выход) в виде светло-оранжевого масла. ЖХМС: $R_t=1,087$ мин, ЭРМС $m/z=206,0$ $[M+H]^+$.

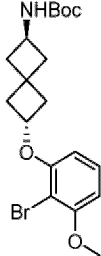
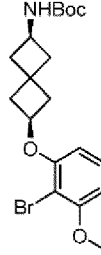
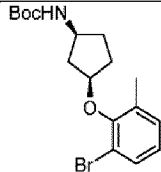
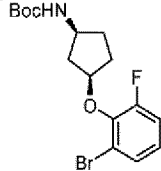
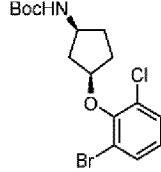
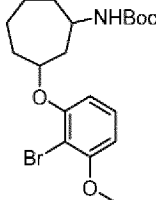
Получение P14-1: трет-Бутил ((1S,3R)-3-(3-фтор-2-йод-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат

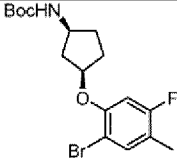
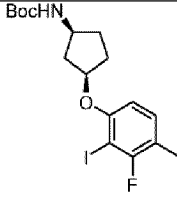
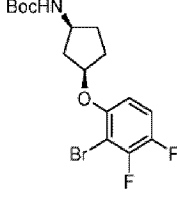
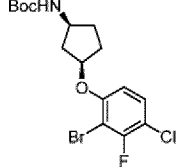
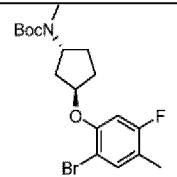
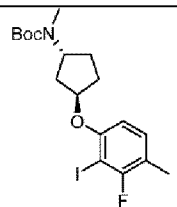
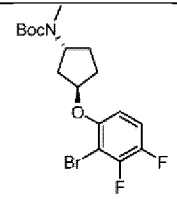
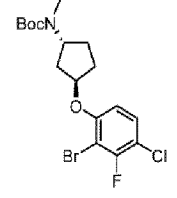
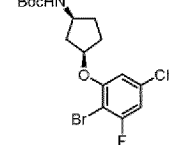


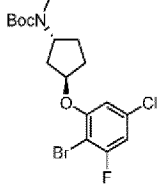
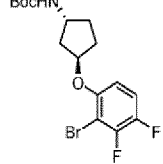
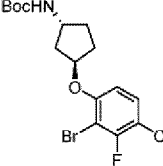
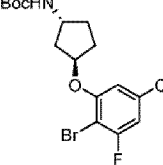
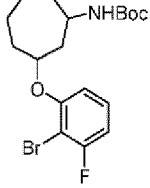
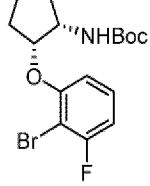
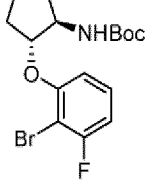
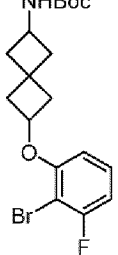
[00194] К смеси 3-фтор-2-йод-4-метилфенола (300 мг, 1,19 ммоль), трет-бутил ((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)карбамата (288 мг, 1,43 ммоль) и трифенилфосфина (624

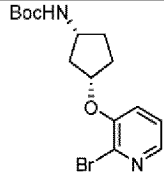
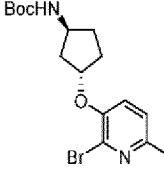
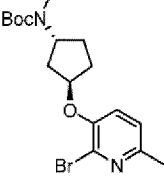
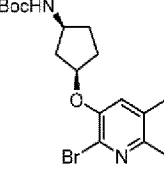
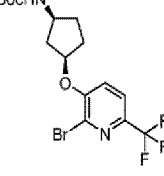
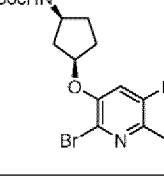
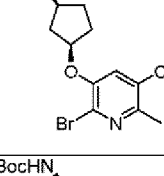
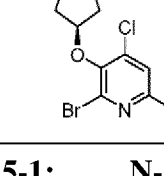
мг, 2,38 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (469 мкл, 2,38 ммоль) при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в воду (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 61% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,530 мин, ЭРМС m/z=458,0 [M+Na]⁺.

[00195] Следующие соединения получают тем же общим способом:

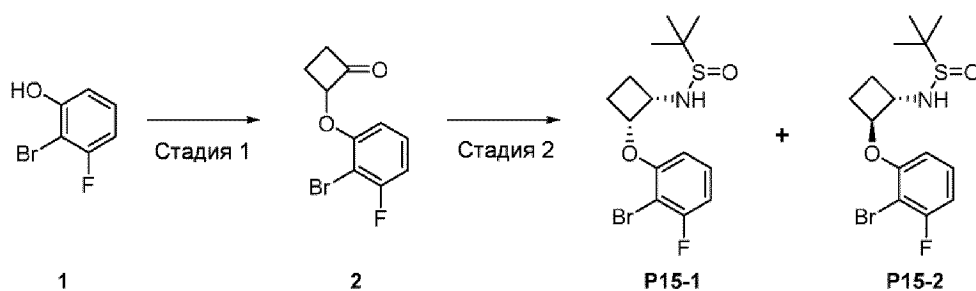
Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P14-2		411,1	434,0
P14-3		411,1	434,0
P14-4		369,1	392,0
P14-5		373,1	395,9
P14-6		389,0	412,0
P14-7		413,1	436,0

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P14-8		387,1	410,1
P14-9		435,1	436,1
P14-10		391,1	413,9
P14-11		407,0	429,9
P14-12		401,1	424,1
P14-13		449,1	450,1
P14-14		405,1	427,9
P14-15		421,1	444,0
P14-16		407,0	429,9

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P14-17		421,0	444,0
P14-18		391,1	413,9
P14-19		407,0	430,1
P14-20		407,0	408,2
P14-21		401,1	424,1
P14-22		373,1	396,1
P14-23		373,1	395,9
P14-24		399,1	422,1

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P14-25		356,1	379,0
P14-26		370,1	371,0
P14-27		384,1	385,0
P14-28		384,1	385,0
P14-29		424,1	447,1
P14-30		388,1	411,0
P14-31		404,0	405,1
P14-32		404,0	405,1

Получение P15-1: N-((1S,2S)-2-(2-Бром-3-фторфеноксид)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и получение P15-2: N-((1S,2R)-2-(2-бром-3-фторфеноксид)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Стадия 1: 2-(2-Бром-3-фторфенокси)циклобутан-1-он (2)

[00196] Смесь 2-бром-3-фторфенола (3 г, 16 ммоль), 2-бромциклобутан-1-она (7,07 г, 80 ммоль) и карбоната калия (5,45 г, 40 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (30 мл) перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,303$ мин, ЭРМС $m/z=258,9$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-((1S,2S)-2-(2-Бром-3-фторфенокси)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и N-((1S,2R)-2-(2-бром-3-фторфенокси)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (P15-1 и P15-2)

[00197] Раствор 2-(2-бром-3-фторфенокси)циклобутан-1-она (200 мг, 0,772 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (103 мг, 0,849 ммоль) и этоксид титана(IV) (302 мкл, 1,16 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч под азотом. К реакционной смеси добавляют боргидрид натрия (58 мг, 1,54 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 40°C в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением метанола (5 мл) и воды (50 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением *N*-((1S,2S)-2-(2-бром-3-фторфенокси)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества и *N*-((1S,2R)-2-(2-бром-3-фторфенокси)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества.

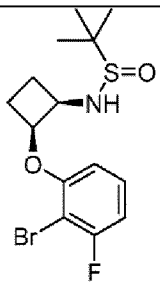
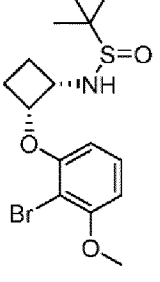
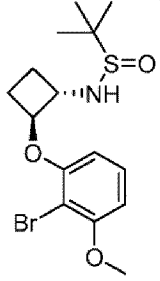
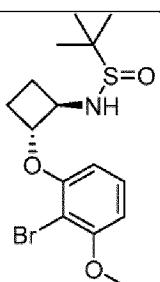
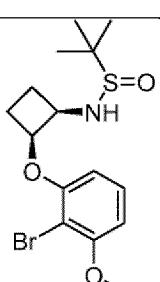
[00198] Изомеры назначают произвольно.

[00199] Изомер 1 ЖХМС: $R_t=1,332$ мин, ЭРМС $m/z=364,0$ $[M+H]^+$.

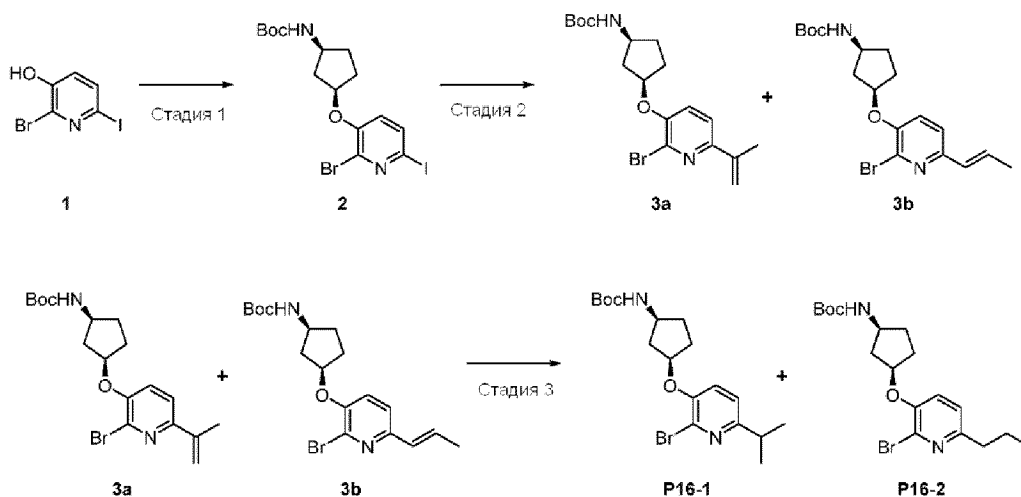
[00200] Изомер 2 ЖХМС: $R_t=1,366$ мин, ЭРМС $m/z=364,0$ $[M+H]^+$.

[00201] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P15-3		363,0	364,0

Пр.	Структура	ММ	ЖХ-МС (m/z)
P15-4		363,0	364,0
P15-5		375,1	376,0
P15-6		375,1	376,0
P15-7		375,1	376,0
P15-8		375,1	376,0

Получение P16-1: *tert*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-((2-бром-6-изопропилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат и получение P16-2: *tert*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-((2-бром-6-пропилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат



Стадия 1: *tert*-Бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-йодпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (2)

[00202] К раствору 2-бром-6-йодпиридин-3-ола (2,0 г, 6,67 ммоль), *tert*-бутил ((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)карбамата (1,6 г, 8,00 ммоль) и трифенилфосфина (2,5 г, 9,34 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (1,95 мл, 10,0 ммоль) при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 74% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt=1,446 мин, ЭРМС m/z=504,8 [M+Na]⁺.

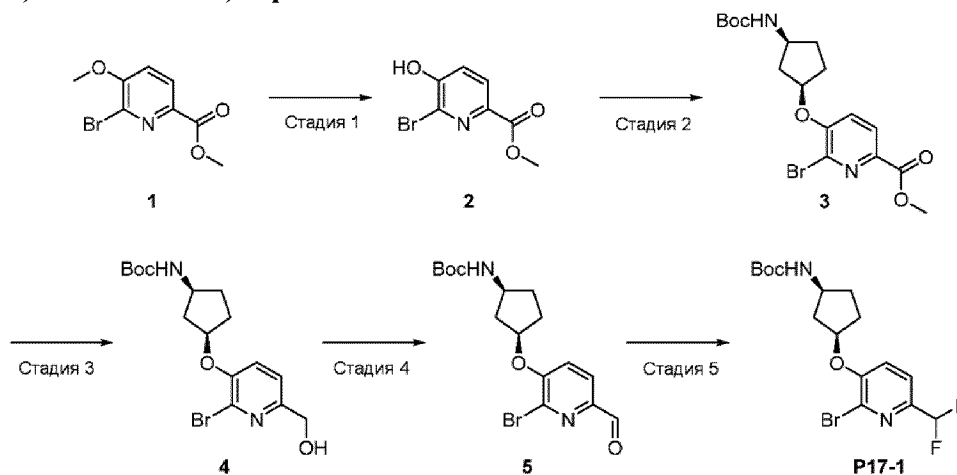
Стадия 2: *tert*-Бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат и *tert*-бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-(проп-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (3a и 3b)

[00203] К раствору *tert*-бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-йодпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамата (1,0 г, 2,07 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (400 мг, 2,48 ммоль) и карбоната натрия (700 мг, 6,21 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5: 1, 12 мл) добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (500 мг, 0,41 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 18 ч под азотом. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением смеси указанных в заголовке соединений (400 мг, 49% выход) в виде бесцветного масла, которое используют без дальнейшей очистки. ЖХМС: Rt=1,488 мин, ЭРМС m/z=397,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: *tert*-Бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-изопропилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат и *tert*-бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-пропилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (P16-1 и P16-2)

[00204] К смеси *трет*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-((2-бром-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамата и *трет*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-((2-бром-6-(проп-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамата (200 мг, 0,51 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (93 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтруют и выпаривают. Остаток очищают препаративной тонкослойной хроматографией с получением смеси указанных в заголовке соединений (120 мг, 60% выход) в виде бесцветного масла, которое используют без дальнейшей очистки. ЖХМС: Rt=1,477 мин, ЭРМС m/z=398,9 [M+H]⁺.

Получение P17-1: *трет*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-((2-бром-6-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат



Стадия 1: Метил 6-бром-5-гидроксипиколинат (2)

[00205] К раствору метил 6-бром-5-метоксипиколината (600 мг, 2,45 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляют трихлорид алюминия (326 мг, 2,45 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 40°C в течение 50 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,008 мин, ЭРМС m/z=232,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Метил 6-бром-5-(((1*R*,3*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколинат (3)

[00206] Раствор метил 6-бром-5-гидроксипиколината (300 мг, 1,30 ммоль), *трет*-бутил ((1*S*,3*S*)-3-гидроксициклопентил)карбамата (314 мг, 1,56 ммоль), трифенилфосфина (511 мг, 1,95 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (384 мкл, 1,95 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают

градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,306 мин, ЭРМС m/z=437,1 [M+Na]⁺.

Стадия 3: трет-Бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (4)

[00207] Смесь метил 6-бром-5-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)пиколината (420 мг, 1,01 ммоль), боргидрида натрия (39 мг, 1,01 ммоль) и хлорида кальция (112 мг, 1,01 ммоль) в безводном этаноле (20 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и смесь экстрагируют дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,229 мин, ЭРМС m/z=387,1 [M+H]⁺.

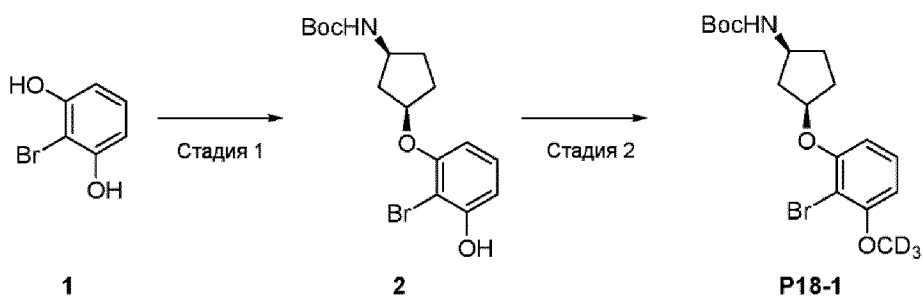
Стадия 4: трет-Бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-формилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (5)

[00208] Раствор трет-бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамата (310 мг, 0,80 ммоль) и периодина Десса-Мартина (339 мг, 0,80 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,340 мин, 407,1 [M+Na]⁺.

Стадия 5: трет-Бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамат (P17-1)

[00209] К раствору трет-бутил ((1S,3R)-3-((2-бром-6-формилпиридин-3-ил)окси)циклопентил)карбамата (220 мг, 0,57 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляют трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (ТБАС, 378 мг, 1,71 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 40°C в течение 1 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,331 мин, ЭРМС m/z=407,1 [M+H]⁺.

Получение P18-1: трет-Бутил ((1S,3R)-3-(2-бром-3-(метокси-d₃)фенокси)циклопентил)карбамат



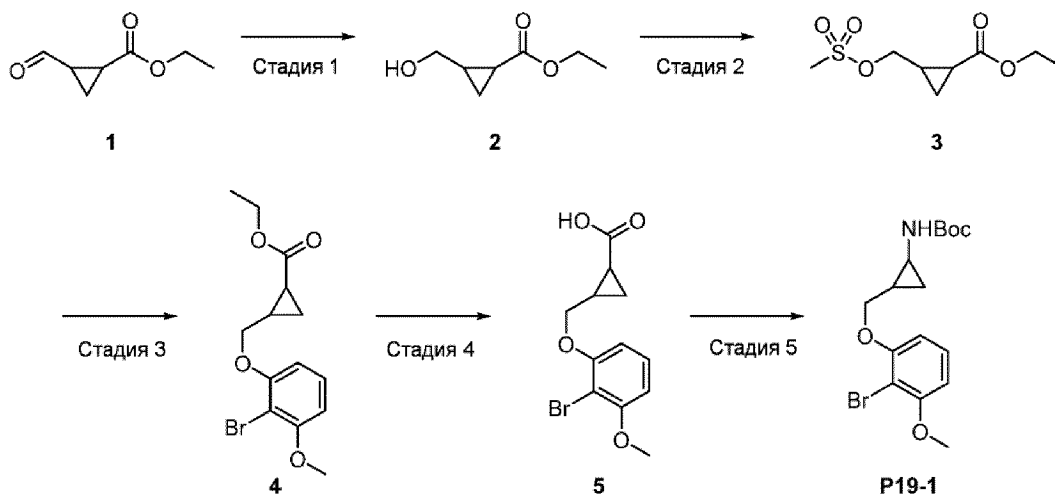
Стадия 1: трет-Бутил ((1S,3R)-3-(2-бром-3-гидроксифенокси)циклопентил)карбамат (2)

[00210] К раствору 2-бромбензол-1,3-диола (220 мг, 1,17 ммоль), *трет*-бутил ((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)карбамата (235 мг, 1,17 ммоль) и трифенилфосфина (613 мг, 2,34 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляют диизопропилазодикарбоксилат (460 мкл, 2,34 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят водой (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 41% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,307 мин, ЭРМС m/z=393,9 [M+Na]⁺.

Стадия 2: трет-Бутил ((1S,3R)-3-(2-бром-3-(метокси-d₃)фенокси)циклопентил)карбамат (P18-1)

[00211] К смеси *трет*-бутил ((1S,3R)-3-(2-бром-3-гидроксифенокси)циклопентил)карбамата (126 мг, 0,34 ммоль) и карбоната калия (70 мг, 0,51 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) по каплям добавляют йодметан-d₃ (106 мкл, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию гасят водой (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 75% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,419 мин, ЭРМС m/z=411,1 [M+Na]⁺.

Получение P19-1: трет-Бутил (2-((2-бром-3-метоксифенокси)метил)циклопропил)карбамат



Стадия 1: Этил 2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (2)

[00212] К смеси этил 2-формилциклопропан-1-карбоксилата (5 г, 35 ммоль) в безводном этаноле (50 мл) добавляют боргидрид натрия (3,99 г, 105 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч под азотом. Смесь охлаждают до 0°C и реакцию гасят 1 N хлористоводородной кислотой (10 мл). Смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×60 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 80% выход) в виде белого масла. ЖХМС: Rt=0,947 мин, ЭРМС m/z=145,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Этил 2-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (3)

[00213] К смеси этил 2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (5 г, 34,7 ммоль) и метансульфонового ангидрида (6,65 г, 38,2 ммоль) в дихлорметане (35 мл) добавляют триэтиламин (7,74 мл, 41,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч под азотом. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 42% выход) в виде белого масла. ЖХМС: Rt=1,109 мин, ЭРМС m/z=223,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Этил 2-((2-бром-3-метоксифенокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (4)

[00214] К смеси этил 2-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (4 г, 18 ммоль) и 2-бром-3-метоксифенола (4,75 г, 23,4 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) добавляют карбонат цезия (8,21 г, 25,2 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия,

фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 39% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $R_t=1,374$ мин, ЭРМС $m/z=329,0$ $[M+H]^+$.

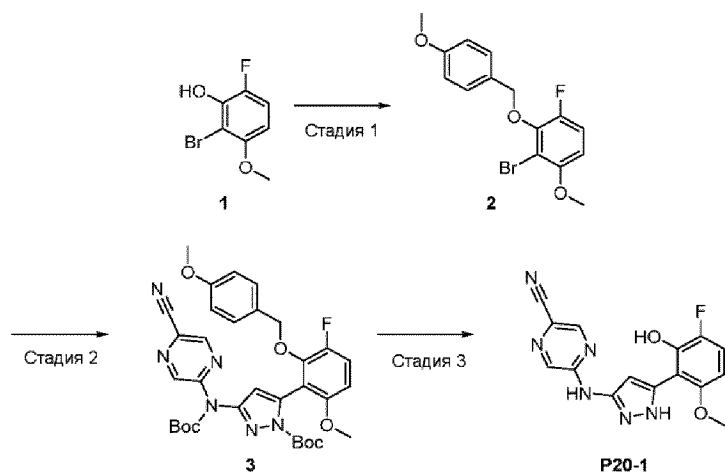
Стадия 4: 2-((2-Бром-3-метоксифенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота (5)

[00215] К раствору этил 2-((2-бром-3-метоксифенокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (2,6 г, 7,92 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют гидроксид натрия (4 М водный раствор, 5 мл, 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 77% выход) в виде белого масла. ЖХМС: $R_t=1,199$ мин, ЭРМС $m/z=301,0$ $[M+H]^+$.

Стадия 5: трет-бутил (2-((2-бром-3-метоксифенокси)метил)циклопропил)карбамат (P19-1)

[00216] К раствору 2-((2-бром-3-метоксифенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (400 мг, 1,33 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют оксалилхлорид (337 мкл, 3,99 ммоль) и N, N-диметилформамид (2 капли) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривают, и остаток растворяют в N, N-диметилформамиде (6 мл). К раствору добавляют азид натрия (259 мг, 3,99 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток берут в смеси толуола и *трет*-бутанола (5:1, 6 мл) и реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 18 ч. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 55% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $R_t=1,383$ мин, ЭРМС $m/z=393,9$ $[M+Na]^+$.

Получение P20-1: 5-((5-(3-Фтор-2-гидрокси-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: 2-Бром-4-фтор-1-метокси-3-((4-метоксибензил)окси)бензол (2)

[00217] К смеси 2-бром-6-фтор-3-метоксифенола (420 мг, 1,9 ммоль) и карбоната калия (525 мг, 3,8 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляют 4-метоксибензилхлорид (335 мкл, 2,47 ммоль) по каплям в течение более 2 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,312$ мин, ЭРМС $m/z=363,0$ $[M+Na]^+$.

Стадия 2: *трет*-Бутил 3-((трет-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(3-фтор-6-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (3)

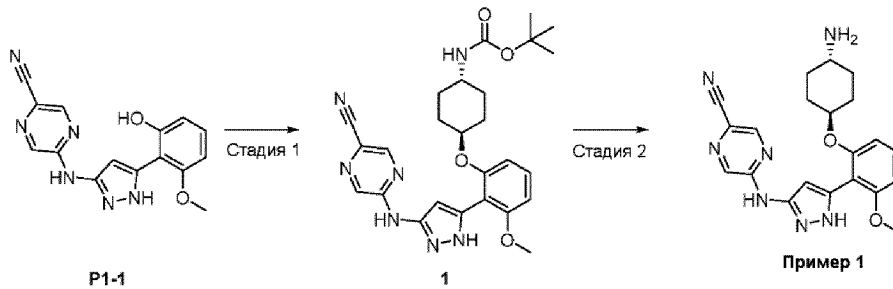
[00218] К раствору 2-бром-4-фтор-1-метокси-3-((4-метоксибензил)окси)бензола (220 мг, 0,64 ммоль), *трет*-бутил 3-((трет-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (532 мг, 1,29 ммоль), *трет*-бутил 3-((трет-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (532 мг, 1,29 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos, 46 мг, 0,097 ммоль) и трикалийфосфата (274 мг, 1,29 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 12 мл) добавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (88 мг, 0,097 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 3 ч под азотом. Смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 56% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $R_t=1,527$ мин, ЭРМС $m/z=669,1$ $[M+Na]^+$.

Стадия 3: 5-((5-(3-Фтор-2-гидрокси-6-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил (P20-1)

[00219] Смесь *трет*-бутил 3-((трет-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(3-фтор-6-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)фенил)-1H-пиразол-1-

карбоксилата (220 мг, 0,40 ммоль) и хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 2,5 мл, 10 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривают, и неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 43% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt=1,201 мин, ЭРМС m/z=327,0 [M+H]⁺.

Пример 1-1: 5-((5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-Аминоциклогексил)окси)-6-метоксифенил)-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: *трет*-Бутил ((1*r*,4*r*)-4-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метоксифенокси)циклогексил)карбамат (1)

[00220] К раствору 5-((5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (200 мг, 0,649 ммоль), *цис*-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклогексанола (279 мг, 1,30 ммоль) и трифенилфосфина (511 мг, 1,95 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) под азотом при 0°C добавляют раствор диизопропилазидикарбоксилата (394 мг, 1,95 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию гасят водой (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (120 мг, 36% выход). ЖХМС: Rt=1,233 мин, ЭРМС m/z=506,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: соль муравьиной кислоты 5-((5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-Аминоциклогексил)окси)-6-метоксифенил)-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила

[00221] К раствору *трет*-бутил ((1*r*,4*r*)-4-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метоксифенокси)циклогексил)карбамата (120 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 2 мл, 8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выпаривают и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt=3,952 мин, ЭРМС m/z=406,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 8,53 (с, 1H), 8,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,34 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,82 (д, J=8 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,67-1,49 (м, 4H).

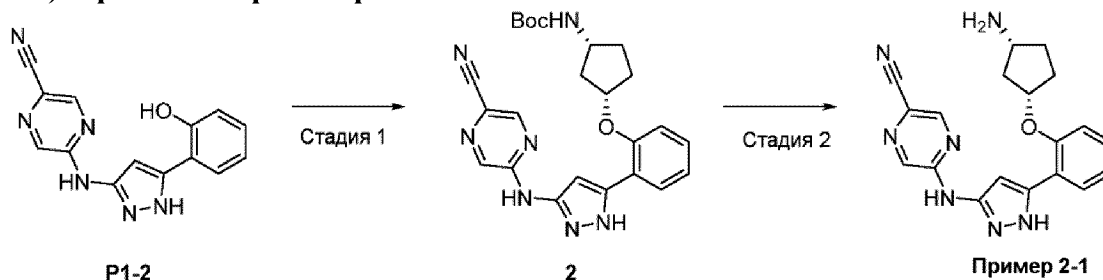
[00222] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
1-2	391,18	392,2
1-3	391,18	391,8
1-4	377,16	377,8
1-5	377,16	378,1
1-6	391,18	392,2
1-7	391,18	391,8
1-8	391,18	392,2
1-9	347,15	348,2
1-10	347,15	348,2
1-11	405,19	406,1
1-12	391,44	392,1
1-13	365,37	366,0
1-14	395,40	395,6
1-15	405,46	406,2
1-16	391,44	392,1
1-17	419,49	420,0
1-18	433,52	434,3
1-19	393,43	394,2
1-20	423,45	424,0
1-21	439,90	440,1
1-22	379,40	379,9
1-23	405,46	405,7
1-24	419,49	420,2
1-25	459,43	460,0
1-26	409,43	410,0
1-27	409,43	410,2
1-28	409,43	410,2
1-29	425,88	425,6
1-30	405,46	406,0
1-31	445,53	446,1
1-32	417,47	418,2
1-33	431,50	432,1
1-34	445,53	446,2

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
1-35	417,47	418,1
1-36	431,50	432,0
1-37	361,41	361,9
1-38	361,41	362,2
1-39	405,46	406,2
1-40	375,44	376,1
1-41	409,43	410,2
1-42	375,44	376,3
1-43	393,43	394,1
1-44	379,40	380,0
1-45	419,49	420,0
1-46	405,46	406,2
1-47	405,46	406,0
1-48	419,49	420,2
1-49	419,49	420,0
1-50	375,44	376,3
1-51	375,44	375,8
1-52	361,41	362,2
1-53	361,41	362,2
1-54	387,45	388,1
1-55	348,37	349,2
1-56	390,45	391,0
1-57	376,42	377,0
1-58	362,40	363,2
1-59	362,40	363,1
1-60	376,42	377,1
1-61	376,42	377,0
1-62	362,40	363,0
1-63	362,40	363,2
1-64	405,2	406,2
1-65	405,2	406,2
1-66	405,2	405,7

Пример 2: 5-((5-(2-(((1*S*,3*R*)-3-Аминоциклопентил)окси)фенил)-1*H*-пиразол-3-

ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: трет-Бутил ((1R,3S)-3-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1H-пиразол-5-ил)фенокси)циклопентил)карбамат (2)

[00223] Смесь неочищенного метансульфоната (1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентила (300 мг, 1,07 ммоль), 5-((5-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (269 мг, 0,96 ммоль) и карбоната цезия (697 мг, 2,14 ммоль) в безводном тетрагидрофуран (10 мл) перемешивают при 70°C в течение 18 ч под азотом. Реакцию гасят водой (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 34% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС (способ 1): Rt=1,449 мин, ЭРМС m/z=461,7 [M+H]⁺.

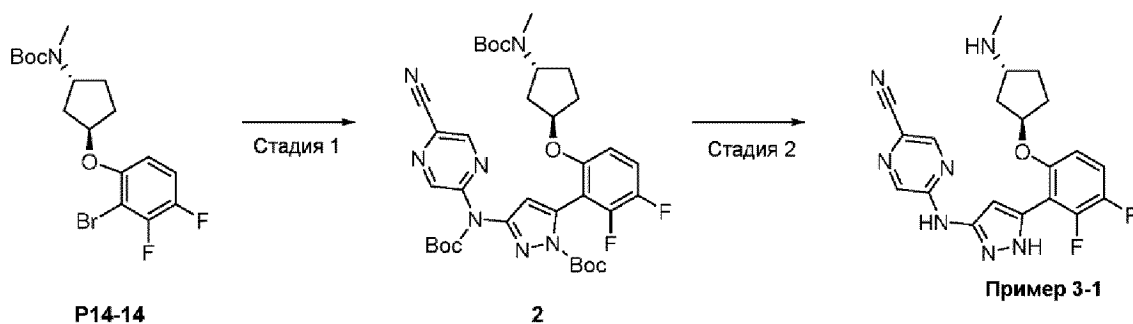
Стадия 2: соль муравьиной кислоты 5-((5-(2-(((1S,3R)-3-Аминоциклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила

[00224] К смеси трет-бутил ((1R,3S)-3-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1H-пиразол-5-ил)фенокси)циклопентил)карбамата (150 мг, 0,32 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляют хлороводород (4M в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривают, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=0,917 мин, ЭРМС m/z=362,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,66 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,68 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,05-6,09 (м, 2H), 5,06-4,94 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 3H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 1H).

[00225] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
2-2	391,44	392,0
2-3	395,40	396,0
2-4	423,45	424,0
2-5	379,40	380,2

Пример 3-1: 5-((5-(2,3-дифтор-6-(((1R,3R)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: *tert*-Бутил 3-((*tert*-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(6-(((1*R*,3*R*)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопентил)окси)-2,3-дифторфенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (2)

[00226] К раствору *tert*-бутил ((1*R*,3*R*)-3-(2-бром-3,4-дифторфенокси)циклопентил)(метил)карбамата (150 мг, 0,37 ммоль), *tert*-бутил 3-((*tert*-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (**P12-1**, 227 мг, 0,44 ммоль), карбоната натрия (117 мг, 1,11 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5:1, 6 мл) добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (85 мг, 0,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 2,5 ч под азотом. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,379 мин, ЭРМС m/z=512,1 [M+H-2Boc]⁺.

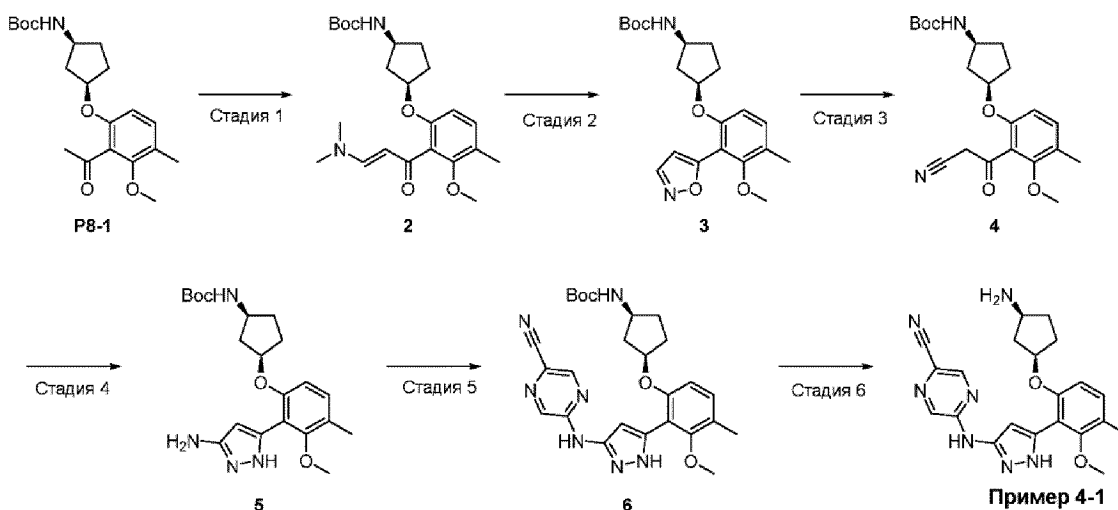
Стадия 2: соль муравьиной кислоты 5-((5-(2,3-дифтор-6-(((1*R*,3*R*)-3-(метиламино)циклопентил)окси)фенил)-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила

[00227] К раствору *tert*-бутил 3-((*tert*-бутоксикарбонил)(5-цианопиразин-2-ил)амино)-5-(6-(((1*R*,3*S*)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)-2,3-дифторфенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (80 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривают. К остатку добавляют насыщенный водный карбонат натрия (3 мл) для достижения pH 8. К смеси добавляют муравьиную кислоту (5 мл) до образования прозрачного раствора. Смесь очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,087 мин, ЭРМС m/z=412,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 12,70 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 7,06-6,85 (м, 2H), 5,02-4,95 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H).

[00228] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)	Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
3-2	377,41	378,0	3-29	413,84	414,1
3-3	377,41	378,1	3-30	413,84	414,1
3-4	377,41	378,0	3-31	365,37	366,0
3-5	377,41	378,2	3-32	365,37	366,0
3-6	419,49	420,1	3-33	365,37	366,0
3-7	419,49	420,1	3-34	365,37	366,0
3-8	419,49	420,1	3-35	407,45	408,0
3-9	419,49	420,0	3-36	407,45	408,1
3-10	417,47	418,2	3-37	407,45	408,2
3-11	417,47	418,2	3-38	407,45	408,2
3-12	375,44	376,2	3-39	379,40	380,2
3-13	379,40	380,1	3-40	379,40	380,0
3-14	395,85	396,2	3-41	405,44	406,0
3-15	394,45	395,2	3-42	362,40	363,2
3-16	393,43	394,1	3-43	376,42	377,2
3-17	393,43	394,0	3-44	376,42	377,1
3-18	397,39	398,0	3-45	390,45	391,0
3-19	413,84	414,1	3-46	404,48	405,1
3-20	407,45	408,0	3-47	404,48	405,1
3-21	407,45	408,2	3-48	390,45	391,2
3-22	427,87	428,1	3-49	430,40	431,1
3-23	445,14	446,2	3-50	394,41	395,0
3-24	413,84	414,2	3-51	412,43	413,0
3-25	427,87	428,0	3-52	410,87	411,1
3-26	393,43	394,2	3-53	410,87	411,2
3-27	393,43	394,1	3-54	412,40	413,1
3-28	397,39	398,2	3-55	377,16	378,0

Пример 4-1: 5-((5-(6-(((1R,3S)-3-Аминоциклопентил)окси)-2-метокси-3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: *tert*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(3-(диметиламино)акрилоил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат (2)

[00229] Смесь *tert*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-ацетил-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамата (650 мг, 1,79 ммоль) и диметилацеталь *N,N*-диметилформамида (920 мкл, 7,15 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (5 мл) нагревают до 120°C в течение 18 ч. Смесь выпаривают с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде желтого масла, которое используют на следующей стадии без очистки. ЖХМС (способ 1): $R_t=1,273$ мин, ЭРМС $m/z=419,1$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: *tert*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(изоксазол-5-ил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат (3)

[00230] Смесь *tert*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(3-(диметиламино)акрилоил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамата (900 мг, 2,15 ммоль) и гидрохлорида гидросиламина (224 мг, 3,22 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 2 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают и остаток берут в воде (30 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 82% выход за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): $R_t=1,404$ мин, ЭРМС $m/z=411,0$ $[M+Na]^+$.

Стадия 3: *tert*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(2-цианоацетил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат (4)

[00231] Смесь *tert*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(изоксазол-5-ил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамата (350 мг, 0,91 ммоль) и гидроксида калия (77 мг, 1,36 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 18 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают. Остаток берут в воде (20 мл) и смесь нейтрализуют (pH 7) добавлением насыщенного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением указанного в

заголовке соединения (300 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки. ЖХМС (способ 1): $R_t=1,356$ мин, ЭРМС $m/z=411,0$ $[M+Na]^+$.

Стадия 4: *трет*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(3-амино-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат (5)

[00232] Смесь *трет*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(2-цианоацетил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамата (300 мг, 0,77 ммоль), гидрата гидразина (75 мкл, 1,54 ммоль) и уксусной кислоты (132 мкл, 2,31 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) медленно нагревают до 90°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): $R_t=1,166$ мин, ЭРМС $m/z=403,3$ $[M+H]^+$.

Стадия 5: *трет*-Бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамат (6)

[00233] Смесь *трет*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(3-амино-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамата (300 мг, 0,74 ммоль), 5-хлорпиразин-2-карбонитрила (114 мг, 0,82 ммоль) и 4-этилморфолина (285 мкл, 2,23 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч под азотом. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (20 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): $R_t=1,355$ мин, ЭРМС $m/z=506,2$ $[M+H]^+$.

Стадия 6: соль муравьиной кислоты 5-((5-(6-(((1*R*,3*S*)-3-Аминоциклопентил)окси)-2-метокси-3-метилфенил)-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила

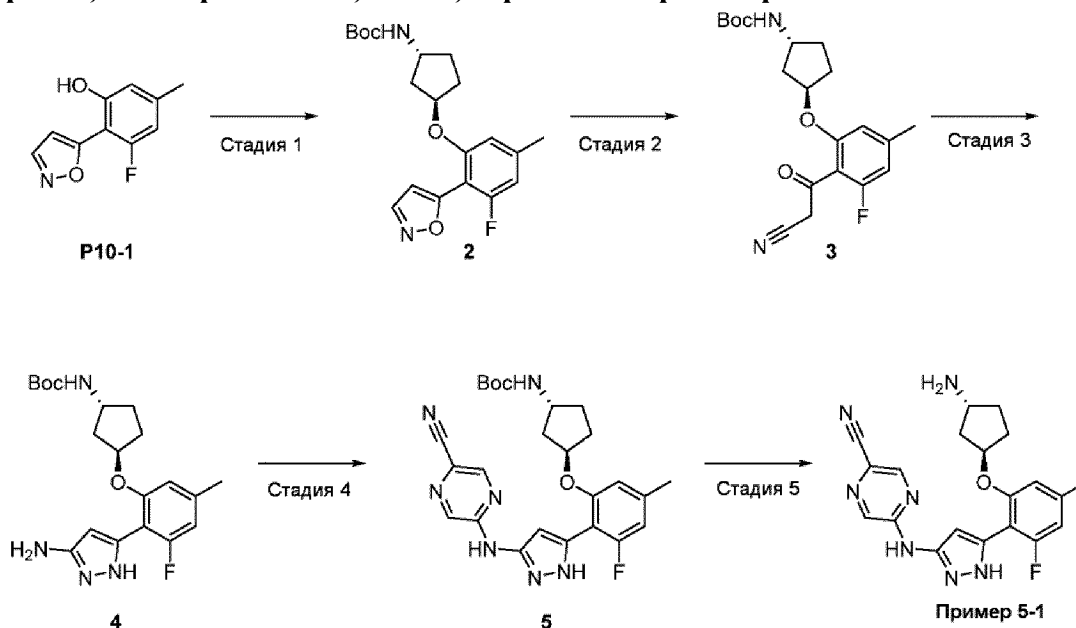
[00234] К смеси *трет*-бутил ((1*S*,3*R*)-3-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-5-ил)-3-метокси-4-метилфенокси)циклопентил)карбамата (100 мг, 0,19 ммоль) в этилацетате (5 мл) при 0°C добавляют хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривают и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 75% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): $R_t=1,060$ мин, ЭРМС $m/z=406,1$ $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 8,65 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 3H), 1,75-1,70 (м, 2H).

[00235] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
-----	----	-------------

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
4-2	425,88	426,1
4-3	405,48	406,3
4-4	425,88	426,2
4-5	402,46	403,0

Пример 5-1: 5-((5-(2-(((1R,3R)-3-Аминоциклопентил)окси)-6-фтор-4-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



Стадия 1: трет-Бутил ((1R,3R)-3-(3-фтор-2-(изоксазол-5-ил)-5-метилфенокси)циклопентил)карбамат (2)

[00236] К раствору 3-фтор-2-(изоксазол-5-ил)-5-метилфенола (400 мг, 2,07 ммоль), трет-бутил ((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)карбамата (833 мг, 4,14 ммоль) и трифенилфосфина (1,63 г, 6,21 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) добавляют диизопропилазодикарбоксилат (1,22 мл, 6,21 ммоль) при 0°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,411 мин, ЭРМС m/z=399,0 [M+Na]⁺.

Стадия 2: трет-Бутил ((1R,3R)-3-(2-(2-цианоацетил)-3-фтор-5-метилфенокси)циклопентил)карбамат (3)

[00237] Смесь трет-бутил ((1R,3R)-3-(3-фтор-2-(изоксазол-5-ил)-5-метилфенокси)циклопентил)карбамата (700 мг, 1,86 ммоль) и гидроксида калия (150 мг, 3,72 ммоль) в безводном этаноле (15 мл) перемешивают при 50°C в течение 2 ч под азотом. Реакционную смесь выпаривают и остаток берут в воде (20 мл). Смесь

нейтрализуют (рН 7) добавлением насыщенного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,305 мин, ЭРМС m/z=398,9 [M+Na]⁺.

Стадия 3: трет-Бутил ((1R,3R)-3-(2-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)-3-фтор-5-метилфеноксид)циклопентил)карбамат (4)

[00238] Смесь трет-бутил ((1R,3R)-3-(2-(2-цианоацетил)-3-фтор-5-метилфеноксид)циклопентил)карбамата (900 мг, 2,39 ммоль), гидрата гидразина (697 мкл, 14,34 ммоль) и уксусной кислоты (547 мкл, 9,56 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) медленно нагревают до 50°C и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч под азотом. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,189 мин, ЭРМС m/z=391,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-Бутил ((1R,3R)-3-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1H-пиразол-5-ил)-3-фтор-5-метилфеноксид)циклопентил)карбамат (5)

[00239] Смесь трет-бутил N-[(1R,3R)-3-[2-(5-амино-2H-пиразол-3-ил)-3-фтор-5-метилфеноксид]циклопентил]-N-метилкарбамата (200 мг, 0,51 ммоль), 5-хлорпиразин-2-карбонитрила (107 мг, 0,77 ммоль) и 4-этилморфолина (208 мкл, 1,63 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (7 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч под азотом. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (20 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают градиентной колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,362 мин, ЭРМС m/z=494,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: соль муравьиной кислоты 5-((5-(2-(((1R,3R)-3-Аминоциклопентил)окси)-6-фтор-4-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила

[00240] К раствору трет-бутил ((1R,3R)-3-(2-(3-((5-цианопиразин-2-ил)амино)-1H-пиразол-5-ил)-3-фтор-5-метилфеноксид)циклопентил)карбамата (100 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель реакционной смеси выпаривают. К остатку добавляют насыщенный водный карбонат натрия (3 мл) для получения рН 8. К смеси добавляют муравьиную кислоту (5 мл) до образования прозрачного раствора. Раствор очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (способ 1): Rt=1,095 мин, ЭРМС m/z=394,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 12,48 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 6,87-6,75 (м, 3H), 5,06-5,01 (м,

1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,22-2,12 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,66-1,55 (м, 1H).

[00241] Следующие соединения получают тем же общим способом:

Пр.	ММ	ЖХ-МС (m/z)
5-2	393,43	394,1
5-3	407,45	408,2
5-4	407,45	408,2

Пример А: HTRF биохимический анализ киназы

[00242] Активность фермента Chk1 измеряют с использованием анализа HTRF KinEASE (Cisbio, № по каталогу 62ST1PEC). Полноразмерный белок Chk1 человека (номер доступа GenBank NP_001265.1) получают от Carna Biosciences, Inc. (Kobe, Japan, № по каталогу 02-117). Ферментативную реакцию проводят в буфере для анализа, содержащем (конечные концентрации): фермент Chk1 (0,012 нг/мкл), MgCl₂ (5 мМ) и ДТТ (1 мМ). Для определения ответа на дозу соединения, исходные растворы ДМСО серийно разводят в серии 10-точечных концентраций в двух экземплярах. Раствор соединения (50 нл) добавляют в 384-луночные аналитические планшеты (Greiner, № по каталогу 784075). В каждую лунку, содержащую раствор соединения, добавляют буферный раствор для анализа (5 мкл). Планшеты центрифугируют при 1000 об/мин в течение 1 минуты, затем инкубируют при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакцию начинают добавлением субстратного буфера (5 мкл/лунку), содержащего (конечные концентрации): субстрат STK 1-биотин (120 нМ) и АТФ (1 мМ). Планшеты для анализа центрифугируют при 1000 об/мин в течение 1 минуты, затем инкубируют при комнатной температуре в течение 60 минут. Реакцию останавливают добавлением буфера для обнаружения (Cisbio, 10 мкл), содержащего (конечные концентрации): STK антитело-криптан (0,25 нМ) и стрептавидин-XL665 (7,5 нМ). Планшеты центрифугируют при 1000 об/мин в течение 1 минуты, затем инкубируют при 25°C в течение 2 часов. Сигнал HTRF считывают на многорежимном планшетном ридере EnVision (CisBio) в режиме HTRF. Данные сопоставляют с кривыми «доза-эффект» с использованием Xlfit (IDBS, Surrey, UK) или Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, US) для расчета значений IC₅₀ для каждого тестируемого соединения.

Пример В: клеточный анализ AlphaLisa

[00243] Активность соединения в клетках измеряют с использованием анализа AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-CHK1 (Ser345) (Perkin Elmer, № по каталогу ALSU-RCHK1-A10K). Клетки HT29 культивируют в среде McCoy 5A с 10% FBS и 1% пенициллином-стрептомицином и высевают на 96-луночные планшеты (Corning, № по каталогу 3599). Соединения серийно разводят в ДМСО в 10-точечном диапазоне доз с 3-кратным разведением, и в каждую лунку, содержащую клетки, добавляют раствор соединения. Планшеты центрифугируют при 1000 об/мин в течение 30 секунд. Планшеты инкубируют при 37°C в течение 16 часов. Супернатант удаляют, стряхивая планшет о

бумажное полотенце. Лунки один раз промывают раствором PBS. В каждую лунку добавляют свежеприготовленный лизирующий буфер и планшеты перемешивают на шейкере для планшетов при 400 об/мин в течение 30 мин. 96-луночные клеточные планшеты центрифугируют при 1500 об/мин в течение 1 минуты. Из каждой лунки переносят 10 мкл лизатов в 384-луночный планшет Optiplate™ (Perkin Elmer, № по каталогу 6007290). В каждую лунку добавляют Acceptor Mix (5 мкл), планшеты герметично закрывают и обертывают фольгой. Планшеты перемешивают на шейкере для планшетов в течение 2 минут, затем инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа. В каждую лунку добавляют Donor Mix (5 мкл), планшеты герметично закрывают и обертывают фольгой. Планшеты перемешивают на шейкере для планшетов в течение 2 минут, затем инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа. Сигнал AlphaLisa считывают на многорежимном планшетном ридере EnVision (Perkin Elmer). Данные сопоставляют с кривыми «доза-эффект» с использованием XLfit (IDBS, Surrey, UK) или Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, US) для расчета значений IC₅₀ для каждого тестируемого соединения.

[00244] Данные из примеров А и Б приведены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

Пр.	Активность фермента Chk1	Клеточная активность в AlphaLisa
1-1	A	B
1-2	E	HO
1-3	E	HO
1-4	C	E
1-5	A	A
1-6	E	HO
1-7	A	A
1-8	A	A
1-9	B	C
1-10	C	E
1-11	B	C
1-12	A	C
1-13	B	C
1-14	A	A
1-15	C	HO
1-16	B	A
1-17	B	D

Пр.	Активность фермента Chk1	Клеточная активность в AlphaLisa
1-18	C	HO
1-19	B	C
1-20	B	C
1-21	A	B
1-22	B	C
1-23	B	C
1-24	E	HO
1-25	D	HO
1-26	B	B
1-27	B	C
1-28	A	A
1-29	A	C
1-30	E	HO
1-31	C	HO
1-32	B	D
1-33	C	HO
1-34	C	HO
1-35	C	HO
1-36	C	HO
1-37	C	E
1-38	B	C
1-39	B	D
1-40	C	E
1-41	A	C
1-42	B	B
1-43	B	A
1-44	A	A
1-45	A	B
1-46	A	A
1-47	A	A
1-48	A	B
1-49	A	A

Пр.	Активность фермента Chk1	Клеточная активность в AlphaLisa
1-50	C	E
1-51	B	E
1-52	B	C
1-53	A	B
1-54	B	HO
1-55	B	D
1-56	A	C
1-57	A	B
1-58	A	A
1-59	C	E
1-60	A	A
1-61	B	C
1-62	B	C
1-63	B	C
1-64	E	HO
1-65	E	HO
1-66	E	HO
2-1	D	E
2-2	B	D
2-3	B	C
2-4	A	A
2-5	B	C
3-1	B	C
3-2	A	A
3-3	C	HO
3-4	B	HO
3-5	A	A
3-6	C	HO
3-7	A	A
3-8	A	A
3-9	B	HO
3-10	A	A

Пр.	Активность фермента Chk1	Клеточная активность в AlphaLisa
3-11	A	A
3-12	E	E
3-13	C	E
3-14	D	E
3-15	A	A
3-16	B	C
3-17	B	HO
3-18	B	C
3-19	B	E
3-20	A	A
3-21	A	B
3-22	B	C
3-23	E	HO
3-24	B	D
3-25	B	C
3-26	A	A
3-27	A	B
3-28	A	C
3-29	A	C
3-30	A	C
3-31	C	HO
3-32	B	HO
3-33	B	B
3-34	E	HO
3-35	A	A
3-36	A	HO
3-37	B	HO
3-38	A	B
3-39	C	HO
3-40	A	A
3-41	C	HO
3-42	B	C

Пр.	Активность фермента Chk1	Клеточная активность в AlphaLisa
3-43	C	HO
3-44	B	D
3-45	A	A
3-46	A	B
3-47	A	B
3-48	A	A
3-49	B	C
3-50	B	B
3-51	E	HO
3-52	C	HO
3-53	E	HO
3-54	A	HO
3-55	A	HO
4-1	C	D
4-2	B	D
4-3	C	E
4-4	C	HO
4-5	A	A
5-1	A	A
5-2	B	C
5-3	A	A
5-4	C	E
Активность фермента Chk1	Клеточная активность в AlphaLisa	
A: $IC_{50} \leq 10$ нМ; B: $10 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 100$ нМ C: $100 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 500$ нМ D: $500 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1$ мкМ E: $IC_{50} > 1$ мкМ HO: не определено	A: $IC_{50} \leq 50$ нМ; B: $50 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 100$ нМ C: $100 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 500$ нМ D: $500 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1$ мкМ E: $IC_{50} > 1$ мкМ HO: не определено	

Пример С: Фармацевтические композиции

Пример С1: Парентеральная композиция

[00245] Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции, 100 мг водорастворимой соли соединения,

описанного в настоящем документе, растворяют в ДМСО, и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Смесь включают в стандартную дозированную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример С2: Пероральная композиция

[00246] Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки, 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 750 мг крахмала. Смесь включают в пероральную дозированную форму, например, в твердую желатиновую капсулу, подходящую для перорального введения.

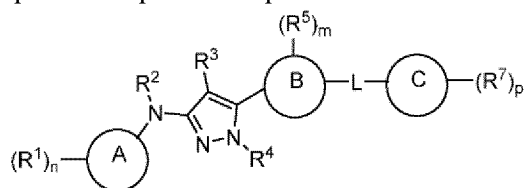
Пример С3: Сублингвальная композиция (твердая пастилка)

[00247] Для приготовления фармацевтической композиции для трансбуккальной доставки, такой как твердая пастилка, 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 420 мг сахарной пудры, смешанной с 1,6 мл легкого кукурузного сиропа, 2,4 мл дистиллированной воды и 0,42 мл экстракта мяты. Смесь осторожно перемешивают и выливают в форму с получением пастилки, подходящей для буккального введения.

[00248] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления, различные модификации или изменения должны быть включены в объем описания и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I),

где:

Кольцо А представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R^1 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^1 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равен 0-4;

R^2 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^5 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равен 0-4;

L представляет собой $-O-$ или $-NR^6-$;

R^6 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил

или гетероциклоалкил;

Кольцо С представляет собой циклоалкил;

каждый R^7 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^7 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равен 0-8;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом или C_1 - C_6 аминоалкилом;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием

гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими оксо, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом или C₁-C₆аминоалкилом.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо В представляет собой арил или гетероарил.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо В представляет собой фенил.

4. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо В представляет собой пиридил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁵ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁵ независимо представляет собой галоген, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

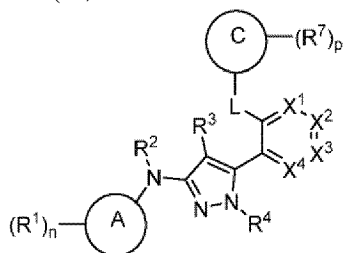
7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

m равен 0-2.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

m равен 1 или 2.

9. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ia):



Формула (Ia)

где:

X^1 представляет собой N или CR^{5a} ;

X^2 представляет собой N или CR^{5b} ;

X^3 представляет собой N или CR^{5c} ;

X^4 представляет собой N или CR^{5d} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^1 представляет собой N.

11. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^1 представляет собой CR^{5a} .

12. Соединение по п. 9 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5a} представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

13. Соединение по п. 9 или 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5a} представляет собой водород, галоген, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

14. Соединение по любому из пп. 9-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^2 представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 9-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^2 представляет собой CR^{5b} .

16. Соединение по любому из пп. 9-13 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5b} представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

17. Соединение по любому из пп. 9-13 или 15 или 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5b} представляет собой водород, галоген, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

18. Соединение по любому из пп. 9-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^3 представляет собой N.

19. Соединение по любому из пп. 9-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^3 представляет собой CR^{5c} .

20. Соединение по любому из пп. 9-17 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5c} представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

21. Соединение по любому из пп. 9-17 или 19 или 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5c} представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

22. Соединение по любому из пп. 9-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^4 представляет собой N.

23. Соединение по любому из пп. 9-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X^4 представляет собой CR^{5d} .

24. Соединение по любому из пп. 9-21 или 23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5d} представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

25. Соединение по любому из пп. 9-21 или 23 или 24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{5d} представляет собой водород, галоген, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой арил или гетероарил.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой гетероарил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль,

сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой пиразинил.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^1 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^1 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^1 независимо представляет собой $-CN$.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

n равен 0 или 1.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

n равен 1.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^2 представляет собой водород.

37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой водород.

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^4 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^4 представляет собой водород.

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

L представляет собой -O-.

42. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

L представляет собой -NR⁶-.

43. Соединение по любому из пп. 1-40 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

44. Соединение по любому из пп. 1-40 или 42 или 43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой водород.

45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой моноциклический циклоалкил или бициклический циклоалкил.

46. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой моноциклический циклоалкил.

47. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой бициклический циклоалкил.

48. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

49. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой циклобутил.

50. Соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁷ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; или два R⁷ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

51. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁷ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил; или два R⁷ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^7 независимо представляет собой $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

53. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^7 независимо представляет собой $-NR^cR^d$.

54. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

r равен 1-3.

55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

r равен 1 или 2.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

r равен 1.

57. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, выбранное из таблицы 1.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер и фармацевтически приемлемый эксципиент.

59. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции по п. 58.

60. Способ ингибирования Chk1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции по п. 58.

61. Способ лечения опухоли или опухолевых клеток у субъекта, включающий введение соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера в количестве, достаточном для индукции репликационного стресса в опухоли или опухолевых клетках; и введение рак-таргетного терапевтического агента; где опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК; и где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается.

62. Способ лечения опухоли или опухолевых клеток, ассоциированных с эхДНК, включающий введение соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера субъекту, который идентифицирован как имеющий опухоль или опухолевые клетки, имеющие эхДНК, где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается в результате лечения.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что способ дополнительно включает

введение рак-таргетного терапевтического агента.