

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037745**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.18

(21) Номер заявки
201991399

(22) Дата подачи заявки
2017.12.19

(51) Int. Cl. **C07D 473/18** (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АМИНОТРИАЗОЛОПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 62/436619

(32) 2016.12.20

(33) US

(43) 2020.01.31

(86) PCT/EP2017/083625

(87) WO 2018/114999 2018.06.28

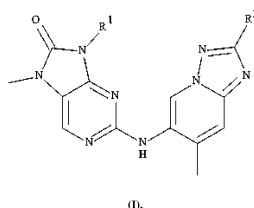
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(56) EP-A1-2527344
US-A1-2013245029
WO-A1-2008043031
WO-A1-2009122180

(72) Изобретатель:
Финлей Морис Реймонд Верскойл,
Голдберг Фредерик Вулф, Тинг
Аттила Куан Тсуэй (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(57) Изобретение в общем относится к соединениям формулы (I)



(I),

и их фармацевтически приемлемым солям, где R^1 и R^2 имеют любое из значений, определенных в данном документе. Предлагается применение таких соединений и их солей для лечения или предупреждения заболевания, опосредованного DNA-PK, в том числе рака. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли; наборам, содержащим такие соединения и соли; способам получения таких соединений и солей; промежуточным соединениям, пригодным в получении таких соединений и солей; и к способам лечения заболевания, опосредованного DNA-PK, в том числе рака, с применением таких соединений и солей.

B1

037745

037745

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Описание в целом относится к замещенным аминотриазолопиридиновым соединениям и их фармацевтически приемлемым солям. Данные соединения и их фармацевтически приемлемые соли селективно модулируют ДНК-зависимую протеинкиназу ("DNA-PK") и, следовательно, описание также относится к применению таких соединений и их солей для лечения или предупреждения заболевания, опосредованного DNA-PK, в том числе рака. Описание дополнительно относится к кристаллическим формам соединений, представляющих собой замещенные аминотриазолопиридиновые соединения и их фармацевтически приемлемые соли; фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли; наборам, содержащим такие соединения и соли; способам получения таких соединений и солей; промежуточным соединениям, пригодным в получении таких соединений и солей; и к способам лечения заболевания, опосредованного DNA-PK, в том числе рака, с применением таких соединений и солей.

Предпосылки изобретения

DNA-PK представляет собой комплекс ядерной серин-треониновой протеинкиназы, состоящий из каталитической субъединицы DNA-PKcs и гетеродимера белков Ku (Ku70/Ku80). DNA-PK играет решающую роль в репарации двуниевых разрывов (DSB) ДНК, способствующей поддержанию целостности генома, и в процессе V(D)J-рекомбинации, что приводит к весьма разнообразному репертуару антигенов/иммуноглобулинов и рецепторов Т-клеток, обнаруживаемых в случае В- и Т-клеток соответственно. DNA-PK также вовлечена в целый ряд других биологических процессов, в том числе модуляцию структуры хроматина, поддержание длины теломера, регуляцию транскрипции и ответ на репликативный стресс (Smith and Jackson, 1999; Goodwin and Knudsen, 2014).

DSB ДНК считаются наиболее смертельными формами повреждений, которые могут встречаться в клетках. Чтобы противодействовать серьезным угрозам, создаваемым наличием DSB ДНК, в эукариотических клетках сформировалось несколько механизмов для осуществления их репарации. У высших эукариот доминирующим механизмом является нехомологичное соединение концов ДНК (NHEJ). Оно представляет собой подверженный ошибкам путь репарации DSB, предусматривающий непосредственное лигирование разорванных концов DSB, который происходит во время всех фаз клеточного цикла, и преимущественно применяется во время ранних фаз G1/S, где нет сестринской хроматиды, являющейся матрицей (Hartlerode and Scully, 2009). В этом заключается отличие от второго основного пути репарации DSB, представляющего собой гомологичную рекомбинацию (HR), которая происходит в основном в фазах G2/M клеточного цикла, если имеются поврежденные сестринские хроматиды (San Filippo et al., 2008). Другие механизмы, обуславливающие выбор NHEJ или HR в случае репарации DSB, определены не полностью, несмотря на то, что репарация тупых концов ДНК, подвергшихся минимальной обработке, осуществляется с помощью NHEJ, тогда как усечение 3'-конца является необходимым для осуществления HR (Symington and Gautier, 2011). Усечение конца контролируется взаимодействием BRCA1 и 53BP1, при этом 53BP1 способствует прохождению NHEJ путем подавления усечения конца (Escribano-Diaz et al., 2013).

NHEJ инициируется посредством распознавания и связывания разорванных концов ДНК с помощью кольцеобразного гетеродимера Ku70/Ku80 с последующим рекрутированием DNA-PKcs посредством ее взаимодействия с Ku и ДНК. Рекрутинг DNA-PKcs способствует перемещению гетеродимера Ku в дуплекс ДНК, что позволяет DNA-PKcs служить в качестве связывающего элемента для разорванных концов ДНК и предотвращать разрушение экзонуклеазами (Yoo and Dynan, 1999). Связывание с ДНК способствует активации каталитической активности DNA-PKcs. Возможно наиболее важным субстратом DNA-PK является сама субъединица киназы, поскольку аутофосфорилирование является критически важным для регуляции обработки конца ДНК, инактивации фермента и диссоциации комплекса (Chan et al., 2002). Наиболее хорошо изученными сайтами аутофосфорилирования являются Ser2056 и Thr2609 (Douglas et al., 2002). DNA-PKcs обеспечивает фосфорилирование и изменяет активность широкого диапазона субстратов, которые опосредуют NHEJ, в том числе Artemis, Ku70, Ku80 и ДНК-лигазы 4 (Neal and Meek, 2011); она также фосфорилирует Ser139 в варианте гистона H2AX (γ H2AX); что является хорошо известным маркером двуниевых разрывов ДНК (An et al., 2010).

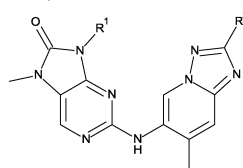
Двуниевые разрывы могут возникать эндогенно посредством продуцирования активных форм кислорода во время метаболизма или посредством V(D)J-рекомбинации во время дифференцировки в иммунной системе, и экзогенно с помощью ионизирующего излучения, лекарственных средств на основе радиомиметического вещества, таких как блеомицин, и ингибиторов топоизомеразы II, таких как этопозид и доксорубин. Следовательно, ингибиторы DNA-PK, вероятно, увеличивают способность таких средств обуславливать летальный исход. Ингибиторы DNA-PK также могут быть эффективны в качестве отдельных средств при опухолях с высокими эндогенными уровнями повреждения ДНК, полученного в результате дефектов других путей репарации ДНК, таких как HR и репарации неспаренных оснований. Например, было показано, что ингибиторы DNA-PK являются эффективными в качестве отдельных средств против видов лимфомы с дефектом ATM (Riabinska et al., 2013). ATM важна в репарации HR, и если раковые клетки имеют дефицит ATM, то клетки являются "зависимыми" от NHEJ для обеспечения их выживания. Взаимодействие по типу синтетических деталей также было продемонстрировано между DNA-PK и MSH3 (Deitlein et al., 2014). DNA-PK является представителем семейства протеинкиназ, пред-

ставляющих собой киназу, родственную фосфатидилинозитол-3-киназе (PIKK), и ингибиторы DNA-PK более раннего поколения, такие как NU7026, NU7441, KU-0060648 и CC-115, страдают от слабой селективности в отношении других представителей семейства PIKK. Однако такие соединения продемонстрировали терапевтический потенциал в отношении целенаправленного воздействия на DNA-PK в соответствии с известными механизмами действия белка DNA-PK. Например, NU7026 и KU-0060648 могут усиливать цитотоксичность ингибиторов топоизомеразы II (Willmore et al., 2004; Munck et al., 2012), и NU7441 усиливал эффект ионизирующего излучения в моделях рака молочной железы (Ciszewski et al., 2014). Другие варианты применения ингибиторов DNA-PK в онкологии могут включать целенаправленное воздействие на опухоли с высокими уровнями репликационного стресса (Lin et al., 2014; Ashley et al., 2014; Buisson et al., 2015) либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими средствами, такими как ингибиторы Wee1, ATR или CHK, или в виде комбинированной терапии с эндокринными средствами при раке предстательной железы (Goodwin et al., 2013) и раке молочной железы (Medunjanin et al., 2010).

Соответственно, существует необходимость в ингибиторах DNA-PK, которые являются селективными, демонстрируют хорошую биодоступность и подходят для введения дозы.

Краткое описание изобретения

Вкратце, в данном описании, кроме того, описано соединение формулы (I)



(I).

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой циклогексильное, тетрагидрофуранильное или оксанильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гидроксила, метокси и метила; и

R² представляет собой водород или метил.

Кроме того, в данном описании также описана фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Кроме того, в данном описании также описаны соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

Кроме того, в данном описании также описаны соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

Кроме того, в данном описании также описаны соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

Кроме того, в данном описании также описан способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны результаты XRPD для формы А 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А, пример 3).

На фиг. 2 показаны результаты DSC для формы А 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А, пример 3).

На фиг. 3 показаны результаты XRPD для формы А 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение В, пример 10).

На фиг. 4 показаны результаты DSC для формы А 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение В, пример 10).

На фиг. 5 показаны данные в отношении подавления роста опухоли на мышинной модели с ксенотрансплантатом опухоли с помощью 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А, пример 3) в комбинации с олапарибом.

На фиг. 6 показаны данные в отношении активности in vitro 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А, пример 3) в комбинации с AZD6738, представляющим собой ингибитор ATR.

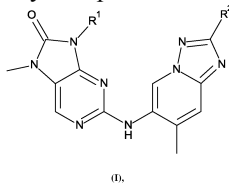
На фиг. 7 показаны данные в отношении активности in vitro 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А,

пример 3) в комбинации с AZD0156, представляющим собой ингибитор АТМ.

Описание иллюстративных вариантов осуществления

Многие варианты осуществления настоящего изобретения подробно представлены в описании и будут понятны читателю-специалисту в данной области техники. Настоящее изобретение не должно интерпретироваться ограниченным каким(какими)-либо определенным(определенными) вариантом(вариантами) его осуществления.

В первом варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I)

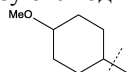


или его фармацевтически приемлемая соль, где

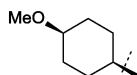
R^1 представляет собой циклогексильное, тетрагидрофуранильное или оксанильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гидроксила, метокси и метила, и

R^2 представляет собой водород или метил.

Термин "циклогексильное кольцо" относится к карбоциклическому кольцу, содержащему шесть атомов углерода и не содержащему гетероатомов. 1-Метоксициклогекс-4-ильные группы и 4-метоксициклогекс-1-ильные группы характеризуются одинаковой структурой, показанной ниже.



цис-1-Метоксициклогекс-4-ильная группа соответствует цис-4-метоксициклогекс-1-илу и характеризуется следующей структурой:



Такие же правила применимы к другим циклогексильным группам, например, 1-гидроксициклогекс-4-ильным группам и 4-гидроксициклогекс-1-ильным группам.

Термин "тетрагидрофуранильное кольцо" включает тетрагидрофуран-3-ил, структура которого показана ниже.



Тетрагидрофуран-3-ил

Термин "оксанильное кольцо" включает оксан-3-ильные и оксан-4-ильные группы, структуры которых показаны ниже.



Оксан-4-ил



Оксан-3-ил

В приведенных выше структурах пунктирная линия указывает положение связывания с соответствующей группой.

Оксанильное кольцо также может упоминаться как тетрагидропиранильное кольцо. Подобным образом, оксан-4-ильное кольцо может упоминаться как тетрагидропиран-4-ильное кольцо, и оксан-3-ильное кольцо может упоминаться как тетрагидропиран-3-ильное кольцо.

При применении термина "необязательно" подразумевается, что последующий признак может существовать или может не существовать. Соответственно, применение термина "необязательно" включает случаи, когда признак представлен, а также случаи, когда признак не представлен. Например, группа, "необязательно замещенная одной метоксигруппой", включает группы с заместителем, представляющим собой метокси, и без него.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода (например, 1 или 2 атома водорода или, в качестве альтернативы, 1 атом водорода) в обозначенной группе заменены указанным(указанными) заместителем(заместителями) (например, 1 или 2 заместителями или, в качестве альтернативы, 1 заместителем), при условии, что любой(любые) атом(атомы), несущий(несущие) заместитель, сохраняет(сохраняют) допустимую валентность. Комбинации заместителей охватывают только устойчивые соединения и устойчивые синтетические промежуточные соединения. Термин "устойчивый" означает, что соответствующее соединение или промежуточное соединение являются достаточно устойчивыми для выделения и имеют применимость либо в качестве синтетического промежуточного соединения, либо в качестве средства, обладающего потенциальной терапевтической пользой. Если груп-

па не описана как "замещенная" или "необязательно замещенная", ее следует рассматривать как незамещенную (т. е. ни один из атомов водорода в обозначенной группе не был заменен).

Термин "фармацевтически приемлемый" применяется для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма, разбавитель или носитель) является подходящим для применения в отношении пациентов. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является, например, соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты соединения формулы (I) может быть образована путем приведения в контакт соединения с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту. Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также может быть образована с применением органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и паратолуолсульфоновой кислоты.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфокислоты, бензолсульфокислоты или паратолуолсульфокислоты. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты или метансульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты или метансульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой метансульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой моно-соль метансульфоновой кислоты, т. е. стехиометрическое соотношение соединения формулы (I) и метансульфоновой кислоты составляет 1:1 в соединении.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, определенных в данном документе (например, вариант осуществления по п.1 формулы изобретения), при условии, что один или несколько конкретных примеров (например один, два или три конкретных примера), выбранных из группы, состоящей из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13, по отдельности исключены.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, определенных в данном документе (например, вариант осуществления по п.1 формулы изобретения) при условии, что один или несколько конкретных примеров (например один, два или три конкретных примера), выбранных из группы, состоящей из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, по отдельности исключены.

Далее приведены некоторые значения переменных групп в формуле (I). Такие значения можно применять в комбинации с любыми из определений, пунктов формулы изобретения (например, п.1 формулы изобретения) или вариантов осуществления, определенных в данном документе, для обеспечения дополнительных вариантов осуществления.

a) R^1 представляет собой циклогексильное кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гидроксила, метокси и метила, или R^1 представляет собой тетрагидрофуранильное или оксанильное кольцо.

b) R^1 представляет собой циклогексильное кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гидроксила, метокси и метила.

c) R^1 представляет собой тетрагидрофуранильное или оксанильное кольцо.

d) R^1 представляет собой циклогексильное кольцо, которое необязательно замещено одной гидроксильной группой или метоксигруппой.

e) R^1 представляет собой циклогексильное кольцо, которое необязательно замещено гидроксильной и метальной группами.

f) R^1 представляет собой 1-метоксициклогекс-4-ил, 1-гидроксициклогекс-4-ил, 1-гидрокси-1-метилгекс-4-ил или 1-гидрокси-4-метилциклогекс-4-ил.

g) R^1 представляет собой 1-метоксициклогекс-4-ил, 1-гидроксициклогекс-4-ил или 1-гидрокси-1-метилциклогекс-4-ил.

h) R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-метилциклогекс-4-ил.

- i) R¹ представляет собой цис-1-гидрокси-1-метилциклогекс-4-ил.
- j) R¹ представляет собой цис-1-метоксициклобут-4-ил или цис-1-гидроксициклогекс-4-ил.
- k) R¹ представляет собой цис-1-гидроксициклогекс-4-ил.
- l) R¹ представляет собой оксетанильное кольцо.
- m) R¹ представляет собой оксетан-3-ил.
- n) R¹ представляет собой циклогексильное кольцо.
- o) R¹ представляет собой тетрагидрофуранильное кольцо.
- p) R¹ представляет собой тетрагидрофуран-3-ил.
- q) R¹ представляет собой оксанильное кольцо.
- r) R¹ представляет собой оксан-3-ил.
- s) R¹ представляет собой оксан-4-ил.
- t) R² представляет собой водород.
- u) R² представляет собой метил.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение выбрано из группы, состоящей из

9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

2-((2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(S)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(R)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(S)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и

9-циклогексил-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение выбрано из группы, состоящей из:

7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и

9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение выбрано из группы, состоящей из

7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и

9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

Соединения и соли, описанные в данном описании, могут существовать в сольватированных формах и несольватированных формах. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму, такую как полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или иметь другую степень гидратации. Настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы соединений формулы (I), в частности, в той степени, в которой такие формы обладают ингибирующей активностью в отношении DNA-PK, например, измеренной с применением описанных в данном документе тестов.

Атомы соединений и солей, описываемых в данном описании, могут существовать в виде их изотопов. Настоящее изобретение охватывает все соединения формулы (I), где атом заменен одним или несколькими его изотопами (например, соединение формулы (I), где один или несколько атомов углерода представляют собой изотопы углерода ^{11}C или ^{13}C , или где один или несколько атомов водорода представляют собой изотопы ^2H или ^3H , или где один или несколько атомов азота представляют собой изотопы ^{15}N , или где один или несколько атомов кислорода представляют собой изотопы ^{17}O или ^{18}O).

Соединения и соли, описанные в данном описании, могут существовать в оптически активных или рацемических формах за счет одного или нескольких асимметричных атомов углерода. Настоящее изобретение включает любую оптически активную или рацемическую форму соединения формулы (I), которая обладает ингибирующей активностью в отношении DNA-PK, как, например, измерено с использованием испытаний, описанных в данном документе. Синтез оптически активных форм можно осуществлять с помощью стандартных методик органической химии, хорошо известных из уровня техники, например, с помощью синтеза, в котором используются оптически активные материалы, или путем разделения рацемической формы.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые представляют собой отдельный оптический изомер в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. В одном варианте осуществления отдельный оптический изомер присутствует в энантиомерном избытке (%ee), составляющем $\geq 99\%$.

Некоторые из соединений формулы (I) могут быть кристаллическими и могут иметь более одной кристаллической формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любую кристаллическую или аморфную форму или их смеси, при этом форма обладает свойствами, пригодными для ингибирующей активности в отношении DNA-PK. Хорошо известно как определить эффективность кристаллической или аморфной формы с помощью стандартных испытаний, описанных далее в данном документе.

В целом известно, что кристаллические материалы можно анализировать с применением традиционных методик, таких как, например, анализ порошковой рентгеновской дифракции (далее в данном документе XRPD) и дифференциальная сканирующая калориметрия (далее в данном документе DSC).

В качестве примера, соединение согласно примеру 3, представляющее собой 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, характеризуется кристаллическостью, и была идентифицирована его кристаллическая форма, форма А.

Соответственно, в дополнительном аспекте предусмотрена форма А соединения А (пример 3, 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он).

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно $7,6^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно $18,7^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно $7,6^\circ$ и $18,7^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно $7,6$, $9,3$, $11,7$, $14,3$, $15,1$, $18,7$, $23,2$, $24,7$, $26,4$, $27,2^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути такой же, как рентгенограмма XRPD, показанная на фиг. 1.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем $7,6^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем $18,7^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно $7,6^\circ$ и $18,7^\circ$, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих $7,6$, $9,3$, $11,7$, $14,3$, $15,1$, $18,7$, $23,2$, $24,7$, $26,4$, $27,2^\circ$, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Результаты DSC-анализа соединения А, формы А, показывают эндотерму плавления с началом при приблизительно $261,8^\circ\text{C}$ плюс или минус $0,5^\circ\text{C}$ и пиком при приблизительно $262,7^\circ\text{C}$ плюс или минус $0,5^\circ\text{C}$ (фиг. 2).

Соединение согласно примеру 10, представляющее собой 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он, характеризуется кристаллическостью, и была идентифицирована его кристаллическая форма, форма А.

Соответственно, в дополнительном аспекте предусмотрена форма А соединения В (пример 10, 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он).

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно $8,8^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно $12,7^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно $8,8^\circ$ и $12,7^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно $5,1$, $8,8$, $10,3$, $12,7$, $13,0$, $13,8$, $14,8$, $16,5$, $23,8$, $24,2^\circ$, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути такой же, как порошковая рентгенограмма, показанная на фиг. 3.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем $8,8^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с одним характеристиче-

ским пиком при значении угла 2-тета, составляющем $12,7^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD по меньшей мере с двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих $8,8^\circ$ и $12,7^\circ$, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих $5,1^\circ$, $8,8^\circ$, $10,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,0^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,5^\circ$, $23,8^\circ$, $24,2^\circ$, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, как измерено с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Результаты DSC-анализа соединения В, формы А, показывают эндотерму плавления с началом при приблизительно $235,6^\circ\text{C}$ плюс или минус $0,5^\circ\text{C}$ и пиком при приблизительно $236,9^\circ\text{C}$ плюс или минус $0,5^\circ\text{C}$ (фиг. 4).

Если указано, что настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму А соединения А или соединения В, степень кристалличности преимущественно составляет более приблизительно 60%, более преимущественно более приблизительно 80%, предпочтительно более приблизительно 90% и более предпочтительно более приблизительно 95%. В наиболее предпочтительном случае степень кристалличности составляет более приблизительно 98%.

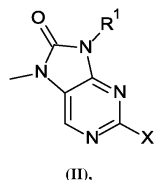
Будет понятно, что значения угла 2-тета рентгенограммы XRPD могут слегка меняться от одного устройства к другому или от одного образца к другому, и поэтому приведенные значения не следует рассматривать как абсолютные.

Известно, что можно получать рентгенограмму XRPD, которая имеет одну или несколько погрешностей измерения в зависимости от условий измерения (таких как применяемое оборудование или устройство). В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на рентгенограмме XRPD могут колебаться в зависимости от условий измерения. Следовательно, следует понимать, что соединение А, формы А, и соединение В, формы А, по настоящему изобретению не ограничиваются кристаллами, которые обеспечивают рентгенограммы XRPD, идентичные рентгенограммам XRPD, показанным на фиг. 1 и 3, и любые кристаллы, обеспечивающие рентгенограммы XRPD, по сути такие же, как те, что показаны на фиг. 1 и 3, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Специалист в области XRPD способен сделать вывод о существенной степени идентичности рентгенограмм XRPD.

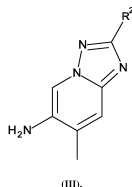
Специалистам в области XRPD будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна с размером более 30 мкм и разбросом значений соотношений сторон, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой расположен образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать небольшое влияние. Следовательно, представленные данные дифрактограмм не следует принимать как абсолютные значения. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Как правило, погрешность измерения угла дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме составляет примерно плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, и такой уровень погрешности измерения должен быть принят во внимание при рассмотрении рентгенограммы XRPD на фиг. 1 и 3 и при чтении таблиц А и В. Кроме того, следует понимать, что значения интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и подготовки образца (предпочтительная ориентация).

Соединения формулы (I) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (II)



или его соли, где R^1 определен в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его защищенной формы, и X представляет собой уходящую группу (например, атом галогена, такой как атом хлора) с соединением формулы (III)



или его солью. В целях удобства реакцию проводят в подходящем растворителе (например 1,4-диоксане) в присутствии основания (например карбоната цезия) и необязательно в присутствии подходящего катализатора (например, Brettphos, катализатор 3-го поколения) при подходящей температуре (например, температуре в диапазоне приблизительно 80-100°C).

Следовательно, соединения формулы (II) или (III) и их соли пригодны в качестве промежуточных соединений в получении соединений формулы (I) и обеспечивают дополнительный вариант осуществления. В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его соль, где

R^1 представляет собой циклогексильное, тетрагидрофуранильное или оксанильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гидроксильной, метоксильной и метила; и

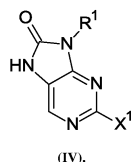
X представляет собой уходящую группу.

В одном варианте осуществления X представляет собой атом галогена или трифлатную группу. В одном варианте осуществления X представляет собой атом хлора.

В любом из вариантов осуществления, где упоминаются соединения формулы (II) или (III) или его соль, следует понимать, что такие соли не обязательно должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Подходящая соль соединения формулы (II) или (III) представляет собой, например, соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты соединения формулы (II) или (III) может быть образована посредством приведения в контакт соединения с подходящей неорганической или органической кислотой при условиях, известных специалисту. Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также может быть образована с применением органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и паратолуолсульфоновой кислоты.

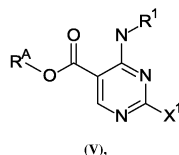
Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрены соединения формул (II) или (III) или его соль, где соль представляет собой соль хлористо-водородной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты или паратолуолсульфоновой кислоты.

Соединения формулы (II) можно получить, например, посредством проведения реакции соединения формулы (IV)



где R^1 определен в любом из вариантов осуществления в данном документе, и X^1 представляет собой уходящую группу (например, йод, бром или хлор или трифлатную группу) с метилирующим средством. Подходящие метилирующие средства включают метилийодид, DMF-DMA.

Соединения формулы (IV) можно получить, например, посредством проведения реакции соединения формулы (V)



где R^1 определен в любом из вариантов осуществления в данном документе;

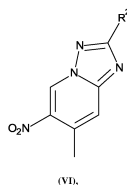
R^A представляет собой водород; и

X^1 представляет собой уходящую группу (например, йод, бром, хлор или трифлатную группу) с дифенилфосфорилазидом (DPPA). Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с применением DPPA, триэтиламина, THF, нагревания с обратным холодильником.

Следовательно, соединения формул (IV) и (V) пригодны в качестве промежуточных соединений в получении соединений формулы (I) и предусматривают дополнительный вариант осуществления.

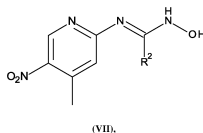
Соединения формул (IV) и (V) можно получать посредством способов, аналогичных способам, показанным в разделе примеров.

Соединение формулы (III) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (VI)



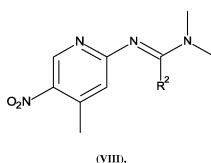
с восстановителем. Подходящие восстановители включают 10% Pd/C и водород, 10% Pd/C и формиат аммония, железо/хлорид аммония.

Соединение формулы (VI) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (VII)



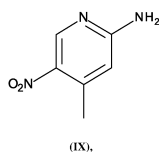
с реагентом для циклизации. Подходящие реагенты для циклизации включают трифторуксусный ангидрид.

Соединение формулы (VII) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (VIII)



с гидрохлоридом гидроксиламина.

Соединение формулы (VIII) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (IX)



с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином.

Будет понятно, что некоторые из различных заместителей в кольце в соединениях по настоящему изобретению можно ввести посредством стандартных реакций замещения в ароматическом ядре или получить посредством традиционных модификаций функциональных групп либо до, либо непосредственно после упомянутых выше способов, и, в связи с этим, они включены в относящийся к способу аспект настоящего изобретения. Например, соединения формулы (I) можно превращать в дополнительные соединения формулы (I) посредством стандартных реакций замещения в ароматическом ядре или посредством традиционных модификаций функциональных групп. Такие реакции и модификации включают, например, введение заместителя посредством реакции замещения в ароматическом ядре, восстановление заместителей, алкилирование заместителей и окисление заместителей. Реагенты и условия реакции для таких процедур хорошо известны в области химии. Конкретные примеры реакций замещения в ароматическом ядре включают введение нитрогруппы с применением концентрированной азотной кислоты, введение ацильной группы с применением, например, ацилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях по Фриделю-Крафтсу; введение алкильной группы с применением алкилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях по Фриделю-Крафтсу; и введение группы, представляющей собой галоген. Конкретные примеры модификаций включают восстановление нитрогруппы до аминогруппы путем, например, каталитического гидрирования никелевым катализатором или обработки железом в присутствии хлористо-водородной кислоты при нагревании; окисление алкилтио до алкилсульфинила или алкилсульфонила.

Также будет понятно, что в некоторых из упомянутых в данном документе реакций может быть необходимо/желательно защитить какие-либо чувствительные группы в соединениях. Случаи, когда необходима или желательна защита, и подходящие способы защиты известны специалистам в данной области техники. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой (для иллюстрации см. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Таким образом, если реагенты включают такие группы, как amino, карбокси или гидрокси, в некоторых из упомянутых в данном документе реакций может быть желательным защитить группу.

Соединения формул (I), (II) и (III) и любые промежуточные соединения, применяемые для получения таковых, можно получать посредством способов, аналогичных способам, показанным в разделе примеров.

Биологические анализы

Для измерения эффектов соединений, описанных в данном документе, проводили следующие анализы: а) анализ активности в отношении фермента DNAPK; б) анализ активности в отношении DNAPK в клетках. При описании анализов, как правило, применяли следующее.

i. Применяли следующие сокращения; DMSO = диметилсульфоксид; DTT = дитиотреитол; EDTA = этилендиаминтетрауксусная кислота, TR-FRET = времяразрешенный флуоресцентный индуктивно-резонансный перенос энергии, ATP = аденозинтрифосфат, DTT = дитиотреитол, ДНК = дезоксирибонуклеиновая кислота, HEPES = (2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота.

ii. Значение IC_{50} представляло собой концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивала ингибирование биологической активности на 50%.

Анализ а): анализ активности в отношении фермента DNAPK (фер. DNA-PK).

Ингибирующую активность соединений в отношении DNAPK определяли посредством измерения TR-FRET превращения флуоресцентного меченого пептидного субстрата в фосфорилированный продукт. Флуоресцентно-меченый пептидный субстрат приобретали у Thermo Fisher Scientific. Получали 12-точечные полулогарифмические кривые зависимости концентрации соединения-ответ с максимальной концентрацией 100 мкМ из 10 мМ исходных растворов соединения, солюбилизированного в DMSO, с применением Echo 555 (Labcyte Inc., Саннивейл, Калифорния). Все анализы проводили в белых планшетах Greiner 1536 с малым объемом лунок (Greiner Bio-One, Великобритания) в общем реакционном объеме 3 мкл и с конечной концентрацией 1% (об./об.) DMSO. Ферменты и субстраты добавляли по отдельности к планшетам с соединениями и инкубировали при комнатной температуре. Затем реакционную смесь с киназой гасили путем добавления 3 мкл останавливающего буфера. После остановки реакции аналитические планшеты считывали с применением BMG Pherastar. Значения IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata, Inc., Базель, Швейцария).

Полноразмерный белок DNAPK человека очищали от экстракта клеток HeLa посредством ионного обмена. Сначала белок DNAPK инкубировали с соединением в течение 30 мин при комнатной температуре в рабочем буферном растворе (50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 1 мМ DTT, 2 мкг/мл ДНК, выделенной из телячьего тимуса). Затем реакцию инициировали путем добавления ATP и флуоресцентно меченого пептидного субстрата (Fluorescein-EPPLSQEAFADLWKK, Thermo Fisher Scientific). Реакционную смесь с киназой (18 мкМ ATP, 35 пМ DNAPK, 1,6 мкМ пептидный субстрат) гасили через 40 мин путем добавления 3 мкл останавливающего буфера (20 мМ Tris с pH 7,5, 0,02% азида натрия, 0,01% Nonidet-P40, 20 мкМ EDTA, 4 нМ меченого Tb антитела к фосфо-p53 [Ser15]). Реакционную смесь инкубировали в течение дополнительного часа и планшеты считывали на BMG Pherastar.

Данные анализировали и значения IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata, Inc., Базель, Швейцария). Значения pIC_{50} рассчитывали как отрицательный логарифм молярной концентрации соединения, необходимой для 50% снижения измеряемого ответа.

б) Анализ активности в отношении фермента DNAPK (DNA-PK в клетках).

Соединения или DMSO (диметилсульфоксид) распределяли из исходных планшетов, содержащих 10 мМ соединений в 100% (об./об.) DMSO или 100% DMSO, непосредственно в аналитические планшеты для культивирования клеток с применением акустического распределителя Echo 555 (Labcyte IncTM). Разбавляли 10 мМ исходные растворы соединений в соотношении 1:100 с применением дозатора для жидкостей Agilent VPrp с 96-канальной головкой с фиксированными наконечниками (Agilent Technologies, Сайта-Клара, Калифорния) с получением четырех промежуточных разбавлений (10 мМ, 100 мкМ, 1 мкМ, 10 нМ). Затем данный планшет с промежуточными разбавлениями в соотношении 1:100 применяли с помощью Echo для распределения соединений и DMSO непосредственно в планшеты с клетками в 12-точечном диапазоне доз (30, 10, 3,125, 1,25, 0,3, 0,1, 0,03125, 0,0125, 0,003, 0,001, 0,0003125, 0,00003 мкМ) в целях расчета значения IC_{50} соединений, при общей концентрации DMSO в анализе, составляющей 0,3% (об./об.).

Анализ ELISA DNAPK в клетках проводили в клеточной линии A549. Клетки A549 культивировали в среде для культивирования клеток, состоящей из MEM-F12 (минимально обогащенной среды F12 Sigma № D6421), 10% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки и 1% (об./об.) 200 мМ L-глутамин. После сбора клетки распределяли в черные 384-луночные планшеты Costar (№ 3712, Corning) с получением 15000 клеток на лунку в общем объеме 40 мкл среды для культивирования клеток и инкубировали в течение ночи при 37°C, 90% относительной влажности и 5% CO_2 в ротационном инкубаторе. Полностью черные 384-луночные планшеты Greiner 781077 для ELISA с высокой степенью связывания покрывали 0,5 мкг/мл антитела к DNAPK (Abcam № ab1832) в PBS/A в течение ночи при 4°C. На следующий день планшеты Greiner для ELISA промывали 3× с помощью PBS-T и блокировали с помощью 3% BSA/PBS в течение ~2 ч перед дополнительной промывкой 3× с помощью PBS-T.

Тестируемые соединения и эталонные контроли дозировали непосредственно в планшеты с клетками с помощью акустического распределителя Labcyte Echo 555. Затем планшеты с клетками инкубировали в течение 1 ч. при 37°C до получения дозы облучения 8 Гр (XRAD 320, высота стола 65). Клетки ин-

кубировали в течение еще 1 ч. перед удалением из среды для культивирования клеток. Буфер для лизиса (собственного приготовления с добавлением таблеток смеси ингибиторов протеаз, Roche № 04693116001, и таблеток с ингибитором фосфатазы, Roche № 04906837001) распределяли при 25 мкл/лунка, и планшеты инкубировали при 4°C в течение 30 мин. Лизаты клеток (20 мкл/лунка) переносили в покрытые антителом к DNAPK планшеты для ELISA с применением платформы для дозирования жидкости CyBio Felix, и планшеты для ELISA инкубировали при 4°C в течение ночи.

На следующий день планшеты для ELISA промывали 3× с помощью PBS-T и в них распределяли антитело к pS2056-DNAPK собственного приготовления (0,5 мкг/мл в 3% BSA/PBS) при 20 мкл/лунка. Планшеты инкубировали с антителом в течение 2 ч при комнатной температуре (к.т.) перед промывкой 3× с помощью PBS-T. Вторичное антитело козы KHRP кролика (разбавление 1:2000 в 3%BSA/PBS; Cell Signaling № 7074) распределяли при 20 мкл/лунка и планшеты инкубировали при к.т. в течение 1 ч перед промывкой 3 раза с помощью PBS-T.

Рабочий раствор субстрата QuantaBlu (Thermo Scientific № 15169, полученный в соответствии с инструкцией производителя) распределяли при 20 мкл/лунка и планшеты инкубировали при к.т. в течение 1 ч перед дополнительным распределением 20 мкл/лунка с останавливающим раствором QuantaBlu, представленным в наборе (Thermo Scientific № 15169). Интенсивность флуоресценции отдельных лунок определяли с применением планшет-ридера PerkinElmer EnVision.

Данные анализировали и значения IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata, Inc., Базель, Швейцария). Значения pIC_{50} рассчитывали как отрицательный логарифм молярной концентрации соединения, необходимой для 50% снижения измеряемого ответа.

с) Ферментативный анализ в отношении ТТК.

Ингибирующую активность соединений в отношении ТТК определяли посредством анализа связывания киназы с использованием Eu LanthaScreen®, осуществляемого ThermoFisher Scientific как часть их службы профилирования биохимических киназ SelectScreen®. В формате анализа связывания киназы с использованием Eu LanthaScreen® применяется связывание конъюгата Alexa Fluor® или "метки" с киназой, что детектируют путем добавления Eu-меченного антитела к метке. Связывание метки и антитела с киназой приводит к большей степени FRET, при этом замещение метки ингибитором киназы приводит к потере FRET. Степень FRET, измеренную в анализе, применяют для определения связывания соединения.

Получали 10-точечные кривые зависимости концентрация-ответ для трехкратных разведений соединения с максимальной концентрацией 10 мкМ из 10 мМ исходных растворов соединения, солюбилизированного в DMSO. Все анализы проводили в белых 384-луночных планшетах Greiner с малым объемом лунок (№ по кат. 784207, Greiner) в общем реакционном объеме 16 мкл и с конечной концентрацией 1% (об./об.) DMSO. 3,84 мкл буфера для киназы (50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA), 8 мкл 2× смеси киназа/антитело (конечные концентрации 5 нМ ТТК, 2 нМ антитело к GST, меченное Eu, полученные в буфере для киназы) и 4 мкл 4х меченного меткой AlexaFluor® раствора (конечные концентрации 30 нМ метки 236, полученной в буфере для киназы) добавляли по отдельности к планшетам с соединениями, помещали на встряхиватель для планшетов в течение 30 с, и затем инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем планшеты считывали с применением планшет-ридера для флуоресценции. Значения IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения XLfit (IDBS Ltd, Суррей, Великобритания) с подбором кривой под модель номер 205 (модель сигмоидальных кривых доза-ответ).

д) Ферментативные анализы в отношении Aurora-A, Aurora-B, JAK1, JAK2, JAK3 Ингибирующую активность соединений в отношении AURKA, AURKB, JAK1, JAK2 и JAK3 определяли посредством анализов Z'-LYTE®, осуществляемых ThermoFisher Scientific как часть их службы профилирования биохимических киназ SelectScreen®. В формате биохимического анализа Z'-LYTE® применяется формат с сопряженным ферментом на основе флуоресценции, основанный на различной чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных пептидов к протеолитическому расщеплению. Пептидный субстрат мечен двумя флуорофорами, по одному на каждом конце, которые составляют пару для FRET. В первичной реакции киназа переносит гамма-фосфат ATP к одному тирозиновому, сериновому или треониновому остатку на синтетическом FRET-пептиде. Во вторичной реакции сайт-специфичная протеаза распознает и расщепляет нефосфорилированные FRET-пептиды. Фосфорилирование FRET-пептидов подавляет расщепление проявляющим реагентом. Расщепление нарушает FRET между донорными (т.е. кумарином) и акцепторными (т.е. флуоресцеином) флуорофорами на FRET-пептиде, при этом нерасщепленные фосфорилированные FRET-пептиды сохраняют FRET. Для количественного оценивания протекания реакции применяли логотрический метод, в котором рассчитывают соотношение (соотношение интенсивностей испускания) испускания донора и испускания акцептора после возбуждения донорного флуорофора при 400 нм. Как расщепленные, так и нерасщепленные FRET-пептиды влияют на сигналы флуоресценции и, следовательно, на соотношение интенсивностей испускания. Степень фосфорилирования FRET-пептида может быть рассчитана из соотношения интенсивностей испускания. Соотношение интенсивностей испускания останется низким, если FRET-пептид фосфорилирован (т. е. ингибирование

киназы отсутствует), и будет высоким, если FRET-пептид не фосфорилирован (т.е. происходит ингибирование киназы).

Получали 10-точечные кривые зависимости концентрация-ответ для трехкратных разведений соединения с максимальной концентрацией 10 мкМ из 10 мМ исходных растворов соединения, солюбилизированного в DMSO. Все анализы проводили в черных 384-луночных планшетах Corning с несвязывающей поверхностью, с малым объемом лунок (№ по кат. 4514, Corning), в общем реакционном объеме 10 мкл и с конечной концентрацией 1% (об./об.) DMSO. 2,4 мкл буфера для киназы (50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA), 5 мкл 2× смеси пептид/киназа (подробно указано ниже для каждой киназы) и 2,5 мкл 4× раствора ATP (полученного в буфере для киназы) добавляли по отдельности к планшетах с соединениями, помещали на встряхиватель для планшетов в течение 30 с и затем инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь с киназой гасили путем добавления 5 мкл проявляющего реагента (запатентованного ThermoFisher Scientific). Аналитические планшеты помещали на встряхиватель для планшетов в течение 30 с, инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре и затем считывали с применением планшет-ридера для флуоресценции. Значения IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения XLfit (IDBS Ltd, Суррей, Великобритания) с подбором кривой под модель номер 205 (модель сигмоидальных кривых доза-ответ).

Aurora A (AurA). Получали смесь 2X AURKA (Aurora A)/Ser/Thr 01 (запатентованную ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл реакционного раствора с киназой состояли из 15 нМ AURKA (Aurora A), 2 мкМ Ser/Thr 01 и 10 мкМ ATP (каж. Km) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После инкубирования в течение 1 ч реакционной смеси с киназой добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:4096. Aurora B (AurB). Получали смесь 2X AURKB (Aurora B)/Ser/Thr 01 (запатентованную ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл реакционного раствора с киназой состояли из 23 нМ AURKB (Aurora B), 2 мкМ Ser/Thr 01 и 75 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 81 мкМ) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После инкубирования в течение 1 ч реакционной смеси с киназой добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:4096.

JAK1. Получали смесь 2X JAK1/Туг 06 (запатентованную ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES с pH 6,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,02% NaN₃. Конечные 10 мкл реакционного раствора с киназой состояли из 74 нМ JAK1, 2 мкМ Туг 06 и 75 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 87 мкМ) в 50 мМ HEPES с pH 7,0, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,01% NaN₃. После инкубирования в течение 1 часа реакционной смеси с киназой добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:128. JAK2. Получали смесь 2X JAK2/Туг 06 (запатентованную ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл реакционного раствора с киназой состояли из 0,27 нМ JAK2, 2 мкМ Туг 06 и 25 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 31 мкМ) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После инкубирования в течение 1 ч реакционной смеси с киназой добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:128. JAK3. Получали смесь 2X JAK3/Туг 06 (запатентованную ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл реакционного раствора с киназой состояли из 2,4 нМ JAK3, 2 мкМ Туг 06 и 10 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 14 мкМ) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После инкубирования в течение 1 часа реакционной смеси с киназой добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:128.

е) Мышиная модель с ксенотрансплантатом. Комбинация с олапарибом.

Самкам SCID мышей трансплантировали подкожно 5 миллионов клеток, относящихся к линии клеток рака горла с нуль-аллелем ATM FaDu ATM KO, для определения противоопухолевой активности *in vivo* ингибитора DNA-PK и его комбинации с олапарибом.

Животных сначала в случайном порядке распределяли в группы по 15 мышей, когда опухоли достигали объема 290 мм³, и начинали обработку. Данная модель опухоли характеризуется показателем потери опухоли, составляющим 50%, где предполагается, что не более 8 животных на группу будут утрачены для анализа исследования вследствие спонтанного язвообразования их опухолей. Животным дважды в сутки перорально вводили дозу соединения формулы (I), при этом обе вводимые перорально дозы были разделены во времени на 8 ч. Дозу олапариба вводили один раз в сутки через 1 ч после первой суточной дозы соединения формулы (I). Опухоли измеряли три раза в неделю штангенциркулем и рассчитывали объем опухолей с применением формулы [длина×ширина²]/2, где длина и ширина представляют собой самый длинный и самый короткий диаметры опухоли соответственно. Олапариб составляли в 10% (вес./об.) DMSO/10% (вес./об.) HP-b-CD (Kleptose), 80% воды для инъекционного раствора. Соединения формулы (I) составляли в 0,5% (вес./об.) гидроксипропилметилцеллюлозе (HPMC), 0,1% (об./об.) Tween 80.

Результаты испытания примера 3 в анализе е) показаны на фиг. 5. "qd" означает введение дозы один раз в сутки. "bid" означает введение дозы дважды в сутки.

f) Анализы роста клеток. Активность *in vitro* комбинации с ингибитором ATR или ATM.

Анализы роста клеток применяли для определения активности *in vitro* соединения формулы (I) и его комбинации с ингибитором ATR (AZD6738) и ATM (AZD0156).

Линию клеток рака горла FaDu обычным образом культивировали в не содержащей фенолового красного среде RPMI (Sigma), дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой и 1% GlutaMAX (Thermo Fisher). Культуры поддерживали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Клетки открепляли с применением раствора TryLE Express (Thermo Fisher) и высевали в количестве 500 клеток на лунку в 70 мкл культуральной среды в два плоскодонных 384-луночных планшета (Greiner, номер по каталогу 781090). В тестовом планшете клетки обрабатывали на следующий день (день 0) либо примером 3 (3 мкм), либо AZD6738 (1 мкм), либо AZD0156 (0,3 мкм), либо комбинацией соединений, являющимися ингибиторами, либо средой-носителем при подходящем объеме в качестве контрольного эксперимента с применением дозатора для жидкостей Echo 555 (Labcyte). Все ингибиторы ресуспендировали в 100% DMSO в качестве среды-носителя.

Число клеток определяли с применением красителя для нуклеиновых кислот SYTOX Green (Thermo Fisher, номер по каталогу S7020). Клетки инкубировали с 5 мкл раствора SYTOX Green (1:2500 в Tris-буференном солевом растворе и 5 mM EDTA) в течение 1,5 ч при комнатной температуре в темноте и число мертвых клеток количественно определяли с применением высокопродуктивного устройства для получения изображений Acumen (TTP LabTech). Общее число клеток количественно определяли после 16 ч инкубации при комнатной температуре в темноте с 10 мкл раствора сапонина (0,25% в Tris-буференном солевом растворе и 5 mM EDTA) на Acumen.

Данные анализировали с применением программного обеспечения для скрининга GeneData (Assay Analyzer). Вкратце, число живых клеток рассчитывали путем вычитания числа мертвых клеток от общего числа клеток. Число живых клеток нормализовали относительно числа клеток в день 0. Рост клеток в ответ на обработку ингибитором (% активности) определяли путем аппроксимации данных на шкале 0-200% относительно контрольных экспериментов, где 0% представляет собой отсутствие изменения относительно контроля, 100% представляет собой полное подавление роста клеток и 200% представляет собой полную гибель клеток. Данные наносили на график как средний % активности $\pm$ SD для трех независимых экспериментов.

Результаты испытания примера 3 в анализе f) показаны на фиг. 6 и 7.

Примеры тестировали в анализах а) b) c) и d) и получали следующие данные. Приведенные ниже значения pIC₅₀ представляют собой рассчитанный средний результат по меньшей мере 2 экспериментов.

Пример	pIC ₅₀ в отношении ферм. DNA-PK	pIC ₅₀ в отношении ферм. DNA-PK в клетках	pIC ₅₀ в отношении ферм. TTK	pIC ₅₀ в отношении ферм. JAK1	pIC ₅₀ в отношении ферм. JAK2	pIC ₅₀ в отношении ферм. JAK3	pIC ₅₀ в отношении ферм. AurA	pIC ₅₀ в отношении ферм. AurB
1	>10	7,3	5,5	<5	<5	<5	<5	<5
2	9,8	7,3	6,1	<5	<5	<5	<5	<5
3	9,2	7,1	5,3	<5	<5	<5	<5	<5
4	8,9	6,8	5,1	<5	<5	<5	<5	<5
5	9	6,9	5,3	<5	<5	<5	<5	<5
6	9,6	7,4	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
7	9,8	7,3	5,2	<5	<5	<5	<5	<5
8	9,4	7,2	5,2	<5	<5	<5	<5	<5
9	9,5	6,9	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
10	9,4	7,2	6,3	<5	<5	<5	<5	<5
11	9,3	6,8	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
12	9,7	7,4	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
13	9,8	7,6	6,3	<5	<5	<5	5,4	<5

Из измеренных данных можно увидеть, что примеры являются ингибиторами DNA-PK, которые являются селективными в отношении данных конкретных мишеней: TTK, JAK1, JAK2, JAK3, Auroga A, Auroga B. Сравнение значений IC_{50} в отношении ферментов указывает на то, что примеры характеризуются селективностью $>3 \log$ единиц от DNA-PK до других показанных мишеней. Это равняется >1000 -кратной селективности между значениями IC_{50} .

Соединения могут быть дополнительно выбраны на основе дополнительных биологических или физических свойств, которые могут быть измерены с помощью методик, известных из уровня техники, и которые могут применяться в оценке или выборе соединений для терапевтического или профилактического применения.

В результате их ингибирующей активности в отношении DNA-PK предполагается, что соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли будут пригодными в терапии.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения формулы (I) обладают сильной противоопухолевой активностью, которая обеспечивается, как полагают, посредством ингибирования DNA-PK.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению имеют ценность как противоопухолевые средства. В частности, соединения по настоящему изобретению имеют ценность в качестве антипролиферативных, апоптических и/или антиинвазивных средств при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли и/или опухоли жидких тканей. В частности, предполагается, что соединения по настоящему изобретению пригодны в предупреждении или лечении тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию DNA-PK. Дополнительно, предполагается, что соединения по настоящему изобретению пригодны в предупреждении или лечении тех опухолей, которые полностью или частично опосредованы DNA-PK. Таким образом, соединения можно применять для обеспечения ингибирующего эффекта в отношении фермента DNA-PK у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении.

Как указано в данном документе, ингибиторы DNA-PK должны иметь терапевтическую ценность для лечения пролиферативного заболевания, такого как рак, и, в частности, солидные опухоли, такие как карцинома и виды саркомы, и виды лейкоза и лимфоидные злокачественные опухоли, и, в частности, для лечения, например, рака молочной железы, ободочной и прямой кишки, легкого (в том числе мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого и бронхоальвеолярного рака) и предстательной железы, и рака желчных протоков, костей, мочевого пузыря, головы и шеи, почки, печени, ткани желудочно-кишечного тракта, пищевода, яичников, поджелудочной железы, кожи, яичек, щитовидной железы, матки, шейки матки и вульвы, и видов лейкоза [в том числе хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) и хронический миелогенный лейкоз (CML)], множественной миеломы и видов лимфомы.

Противораковые эффекты, которые, соответственно, пригодны в лечении рака у пациента, предусматривают без ограничения противоопухолевые эффекты, частоту ответа, период времени до прогрессирования заболевания и показатель выживаемости. Противоопухолевые эффекты способа лечения по настоящему изобретению включают без ограничения, подавление роста опухоли, замедление роста опухоли, регрессию опухоли, уменьшение размера опухоли, увеличенное время до повторного роста опухоли при прекращении лечения, замедление прогрессирования заболевания. Противораковые эффекты включают профилактическое лечение, а также лечение существующего заболевания.

Ингибитор DNA-PK или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть пригодными для лечения пациентов, у которых имеются виды рака, в том числе без ограничения гематологические злокачественные опухоли, такие как лейкоз, множественная миелома, виды лимфомы, такие как болезнь Ходжкина, виды неходжкинской лимфомы (в том числе лимфома из клеток мантийной зоны), и миелодиспластические синдромы, а также солидные опухоли и их метастазы, такие как рак молочной железы, рак легкого (немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), плоскоклеточная карцинома), рак эндометрия, опухоли центральной нервной системы, такие как виды глиомы, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, мультиформная глиобластома, виды смешанной глиомы, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминома и тератома, виды рака желудочно-кишечного тракта, такие как рак желудка, рак пищевода, гепатоцеллюлярная карцинома (печени), виды холангиокарциномы, виды карциномы толстой и прямой кишки, виды рака тонкой кишки, виды рака поджелудочной железы, виды рака кожи, такие как виды меланомы (в частности, метастатическая меланома), виды рака щитовидной железы, виды рака головы и шеи, и виды рака слюнных желез, предстательной железы, яичек, яичников, шейки матки, матки, вульвы, мочевого пузыря, почки (в том числе почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная и почечная онкоцитома), виды плоскоклеточной карциномы, виды саркомы, такие как остеосаркома, хондросаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома Юинга, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), саркома Капоши, и виды рака у детей, такие как виды рабдомиосаркомы и виды нейробластомы. В случае если указан "рак", то он включает как метастатический рак, так и метастатический рак, так что лечение рака включает лечение как первичных опухолей, так и метастазов опухоли.

"Ингибирующая активность в отношении DNA-PK" относится к снижению активности DNA-PK в

виде непосредственного или опосредованного ответа на присутствие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли относительно активности киназы DNA-PK в отсутствие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Такое снижение активности может происходить за счет непосредственного взаимодействия соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с DNA-PK или за счет взаимодействия соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими другими факторами, которые, в свою очередь, влияют на активность DNA-PK. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут снижать уровень DNA-PK путем непосредственного связывания с DNA-PK, путем влияния (непосредственного или опосредованного) на другой фактор со снижением активности DNA-PK или путем (непосредственного или опосредованного) снижения количества DNA-PK, присутствующего в клетке или организме.

Термин "терапия" предназначен для обозначения своего обычного значения, когда он касается заболевания, для полного или частичного ослабления одного, нескольких или всех его симптомов или для устранения или купирования лежащей в основе патологии. Термин "терапия" также включает "профилактику", если определено не указано иное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" должны интерпретироваться соответствующим образом.

Термин "профилактика" предназначен для обозначения своего обычного значения и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациента временно или постоянно защищают от обострения или усугубления заболевания или развития новых симптомов, ассоциированных с заболеванием.

Термин "лечение" применяют синонимично с "терапией". Подобным образом термин "лечить" можно рассматривать в качестве "применения терапии", где "терапия" определена в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, опосредованного DNA-PK. В одном варианте осуществления указанное заболевание, опосредованное DNA-PK, представляет собой рак. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, мелкоклеточного рака легкого и немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой колоректальный рак.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении онкологического заболевания.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного DNA-PK. В одном варианте осуществления указанное заболевание, опосредованное DNA-PK, представляет собой рак. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, мелкоклеточного рака легкого и немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой колоректальный рак.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, при котором ингибирование DNA-PK имеет благоприятное действие, у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления указанное заболевание представляет собой рак. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака молочной железы, рака предстательной

железы, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, мелкоклеточного рака легкого и немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой колоректальный рак.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения формулы (I), описанного в любом из вариантов осуществления в данном документе, которое является эффективным для обеспечения "терапии" у субъекта или для "лечения" заболевания или нарушения у субъекта. В случае рака терапевтически эффективное количество может вызывать любые изменения, наблюдаемые или измеряемые у субъекта, как описано выше в определении "терапии", "лечения" и "профилактики". Например, эффективное количество может снижать количество раковых или опухолевых клеток; снижать общий размер опухоли; подавлять или останавливать инфильтрацию опухолевых клеток в периферические органы, включая, например, мягкую ткань и кость; подавлять и останавливать метастазы опухолей; подавлять и останавливать рост опухолей; ослаблять до некоторой степени один или несколько симптомов, ассоциированных с раком; снижать тяжесть заболевания и смертность; улучшать качество жизни или обеспечивать комбинацию таких эффектов. Эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для снижения интенсивности симптомов заболевания, чувствительного к ингибированию активности DNA-ПК. Для терапии рака эффективность *in-vivo* можно измерять, например, с помощью оценки продолжительности выживания, периода времени до прогрессирования заболевания (TTP), значений частоты ответа (RR), продолжительности ответа и/или качества жизни. Как признано специалистами в данной области техники, эффективные количества могут изменяться в зависимости от пути введения, применения вспомогательного средства и совместного применения других средств. Например, если применяют комбинированную терапию, то количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном описании, и количество другого(других) фармацевтически активного(активных) средства(средств) при объединении вместе являются эффективными для лечения целевого нарушения у пациента-животного. В данном контексте объединенные количества представляют собой "терапевтически эффективное количество", если при объединении их достаточно для снижения интенсивности симптомов заболевания, чувствительного к ингибированию активности DNA-ПК, как описано выше. Как правило, такие количества могут быть определены специалистом в данной области техники, например, исходя из диапазона доз, описанного в данном описании для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и утвержденного(утвержденных) или иного(иных) опубликованного(опубликованных) диапазона(диапазонов) доз другого(других) фармацевтически активного(активных) соединения(соединений).

"Теплокровные животные" включают, например, людей.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, мелкоклеточного рака легкого и немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой колоректальный рак.

В любом варианте осуществления, где рак упоминается в общем смысле, указанный рак может быть выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичников, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, мелкоклеточного рака легкого и немелкоклеточного рака легкого. Указанный рак также может быть выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака легкого.

В любом варианте осуществления, где рак упоминается в общем смысле, могут применяться следующие варианты осуществления.

В одном варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак желудка.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак яичника.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак эндометрия.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак шейки матки.

В одном варианте осуществления рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

В одном варианте осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

В одном варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы с тройным негативным фенотипом.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря.

"Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом" представляет собой любой тип рака молочной железы, при котором не экспрессируются гены рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu.

В одном варианте осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого.

В одном варианте осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

В одном варианте осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы.

В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге.

В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

"Лептоменингеальные метастазы" встречаются при распространении рака на мозговые оболочки, слои ткани, покрывающие головной мозг и спинной мозг. Метастазы могут распространяться на мозговые оболочки через кровь или они могут перемещаться из метастазов головного мозга, переносимых спинномозговой жидкостью (CSF), которая протекает через мозговые оболочки.

В одном варианте осуществления рак представляет собой неметастатический рак.

Противораковое лечение, описанное в данном описании, может быть пригодным в виде монотерапии или может включать, в дополнение к введению соединения формулы (I), традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию или химиотерапию или комбинацию таких дополнительных средств терапии. Такие традиционные хирургическое вмешательство, лучевая терапия или химиотерапия могут применяться одновременно, последовательно или раздельно с лечением с помощью соединения формулы (I).

Лучевая терапия может включать одну или несколько из следующих категорий терапии: i. наружную лучевую терапию, при которой используется электромагнитное излучение, и интраоперационную лучевую терапию, при которой используется электромагнитное излучение; ii. внутреннюю лучевую терапию или брахитерапию, включающую внутритканевую лучевую терапию или внутрипросветную лучевую терапию; или iii. системную лучевую терапию, включающую без ограничения терапию йодом ¹³¹I и стронцием ⁸⁹Sr.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления рак представляет собой NSCLC, SCLC, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, пищевода, головы и шеи или рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с лучевой терапией. В одном варианте осуществления рак представляет собой NSCLC, SCLC, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, пищевода, головы и шеи или рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия для применения в одновременном, раздельном или последовательном лечении рака. В одном варианте осуществления рак выбран из глиобластомы, рака легкого (например, мелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого), рака молочной железы (например, рака молочной железы с тройным негативным фенотипом), рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака пищевода, рака шейки матки и рака эндометрия. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, раздельно или последовательно с лучевой терапией. В одном варианте осуществления рак выбран из глиобластомы, рака легкого (например, мелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого), рака молочной железы (например, рака молочной железы с тройным негативным фенотипом), рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака пищевода, рака шейки матки и рака эндометрия. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, которое нуждается в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лучевую терапию, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия при совместном воздействии являются эффективными в обеспечении противоракового эффекта. В одном варианте осуществления рак выбран из глиобластомы, рака легкого (например, мелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого), рака молочной железы (например, рака молочной железы с тройным негативным фенотипом), рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака пищевода, рака шейки матки и рака эндометрия. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, которое нуждается в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное, раздельное или последовательное применение лучевой терапии, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия при совместном воздействии являются эффективными в обеспечении противоракового эффекта. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления метастатический рак предусматривает метастазы центральной нервной системы. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают метастазы в головном мозге. В одном варианте осуществления метастазы центральной нервной системы предусматривают лептоменингеальные метастазы.

В любом варианте осуществления лучевая терапия выбрана из группы, состоящей из одной или нескольких категорий радиотерапии, перечисленных в пунктах (i) - (iii) выше.

Химиотерапия может включать применение одной или нескольких из следующих категорий противоопухолевых веществ:

i. Антибластомные средства и их комбинации, такие как средства, алкилирующие ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистые иприты, такие как ифосфамид, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломид, и нитрозомочевина, такие как кармустин); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, как, например, 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, пирарубицин, дауномицин, валрубицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин, амрубицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, как, например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, а также таксоиды, такие как

таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, иринотекан, топотекан и камптотецин); ингибиторы механизмов репарации ДНК, такие как киназа CHK; ингибиторы ATM (такие как AZD0156 и AZD1390); ингибиторы поли(ADP-рибозо)-полимеразы (ингибиторы PARP, включая олапариб); и ингибиторы Hsp90, такие как танеспимицин и ретаспимицин, ингибиторы ATR-киназы (такие как AZD6738); и ингибиторы WEE1-киназы (такие как AZD1775/MK-1775).

ia. Антибластные средства и их комбинации, такие как средства, алкилирующие ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистые иприты, такие как ифосфамид, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломид, и нитрозомочевина, такие как кармустин); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, как, например, 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, пирарубицин, дауномицин, валрубицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин, амрубицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, как, например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, а также таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, иринотекан, топотекан и камптотецин); ингибиторы механизмов репарации ДНК, такие как киназа CHK; ингибиторы ATM (такие как AZD0156); ингибиторы поли(ADP-рибозо)-полимеразы (ингибиторы PARP, включая олапариб); и ингибиторы Hsp90, такие как танеспимицин и ретаспимицин, ингибиторы ATR-киназы (такие как AZD6738); и ингибиторы WEE1-киназы (такие как AZD1775/MK-1775).

ii. Антиангиогенные средства, такие как антиангиогенные средства, которые ингибируют воздействие фактора роста эндотелия сосудов, например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов, бевацизумаб, и, например, ингибитор рецепторной тирозинкиназы VEGF, такой как вандетаниб (ZD6474), сорафениб, ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и цедираниб (AZD2171), соединения, такие как соединения, раскрытые в международных патентных заявках WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354, и соединения с другим механизмом действия (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин) или ингибиторы ангиопоэтинов и их рецепторов (Tie-1 и Tie-2), ингибиторы PDGF, ингибиторы дельта-подобного лиганда (DLL-4).

iii. Иммунотерапевтические подходы, включая, например, подходы ex-vivo и in-vivo для повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; подходы для снижения Т-клеточной анергии или функции регуляторных Т-клеток; подходы, которые обеспечивают усиление ответных реакций Т-клеток на опухоли, например, блокирующие антитела к CTLA4 (например, ипилимумаб и тремелиумаб), B7H1, PD-1 (например, BMS-936558 или AMP-514), PD-L1 (например, MEDI4736 (дурвалумаб)) и антитела-агонисты к CD137; подходы с применением трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки; подходы с применением цитокин-трансфицированных опухолевых клеточных линий, подходы с применением антител к антигенам, ассоциированным с опухолями, и антител, которые обеспечивают уменьшение количества типов целевых клеток (например, неконъюгированных антител к CD20, таких как ритуксимаб, меченных радиоактивным изотопом антител к CD20, бексар и зевалин, и антитела к CD54, кампат); подходы с применением антиидиотипических антител; подходы, которые обеспечивают усиление функции естественной клетки-киллера, и подходы, в которых используют конъюгаты антитело-токсин (например, антитело к CD33, милотарг); иммунотоксины, такие как моксетумаб пасудотокс; агонисты толл-подобного рецептора 7 или толл-подобного рецептора 9.

iv. Усилители эффективности действия, такие как лейковорин.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с дополнительным противоопухолевым веществом. В одном варианте осуществления применяют одно дополнительное противоопухолевое вещество. В одном варианте осуществления применяют два дополнительных противоопухолевых вещества. В одном варианте осуществления применяют три или более дополнительных противоопухолевых веществ.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество для применения в одновременном, раздельном или последовательном лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, раздельно или последовательно с дополнительным противоопухолевым веществом.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, которое нуждается в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного противоопухолевого вещества, при этом количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого вещества при совместном воздействии являются эффективными в обеспечении противоракового эффекта.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, которое нуждается в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное, раздельное или последовательное введение по меньшей мере одного дополнительного противоопухолевого вещества указанному теплокровному животному, при этом количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого вещества при совместном воздействии являются эффективными в обеспечении противоракового эффекта.

В любом варианте осуществления дополнительное противоопухолевое вещество выбрано из группы, состоящей из одного или нескольких противоопухолевых веществ, перечисленных в пунктах (i) -(iv) выше.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно антибластомное средство для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с по меньшей мере одним антибластомным средством. В одном варианте осуществления антибластомное средство выбрано из перечня антибластомных средств в пункте (i) выше.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно антибластомное средство для применения в одновременном, раздельном или последовательном лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, раздельно или последовательно с по меньшей мере одним антибластомным средством. В одном варианте осуществления антибластомное средство выбрано из перечня антибластомных средств в пункте (i) выше.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, вальрубицина, идарубицина, доксорубицина, пирарубицина, иринотекана, топотекана, амрубицина, эпирубицина, этопозиды, митомицина, бендамустина, хлорамбуцила, циклофосфамида, ифосфамида, кармустина, мелфалана, блеомицина, олапариба, MEDI4736 (дурвалумаба), AZD1775, AZD6738, AZD1390 и AZD0156, для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, вальрубицина, идарубицина, доксорубицина, пирарубицина, иринотекана, топотекана, амрубицина, эпирубицина, этопозиды, митомицина, бендамустина, хлорамбуцила, циклофосфамида, ифосфамида, кармустина, мелфалана, блеомицина, олапариба, MEDI4736 (дурвалумаба), AZD1775 и AZD6738, для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, доксорубицина, пирарубицина, иринотекана, топотекана, амрубицина, эпирубицина, этопозиды, митомицина, бендамустина, хлорамбуцила, циклофосфамида, ифосфамида, кармустина, мелфалана, блеомицина, олапариба, AZD1775, AZD6738, AZD1390 и AZD0156, для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, доксорубицина, пирарубицина, иринотекана, топотекана, амрубицина, эпирубицина, этопозиды, митомицина, бендамустина, хлорамбуцила, циклофосфамида, ифосфамида, кармустина, мелфалана, блеомицина, олапариба, AZD1775 и AZD6738, для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и олапариб для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и AZD6738 для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и AZD0156 для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически

нии рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с FOLFIRI. В одном варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак.

FOLFIRI представляет собой режим дозирования, в котором применяют комбинацию лейковорина, 5-фторурацила и иринотекана.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и R-CHOP для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с R-CHOP. В одном варианте осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

R-CHOP представляет собой режим дозирования, в котором применяют комбинацию ритуксимаба, циклофосамида, гидроксида уномицина (гидрохлорида доксорубина), онваина (винкристина) и преднизолона.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с олапарибом. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак желудка.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с топотеканом. В одном варианте осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с иммунотерапией. В одном варианте осуществления иммунотерапия представляет собой одно или несколько средств, перечисленных в пункте (iii) выше. В одном варианте осуществления иммунотерапия представляет собой антитело к PD-L1 (например, MEDI4736 (дурвалумаб)).

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В одном варианте осуществления противоопухолевое вещество представляет собой антибластомное средство.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество, для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В одном варианте осуществления противоопухолевое вещество представляет собой антибластомное средство.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления в данном документе предусмотрен набор, содержащий:

- a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в первой стандартной лекарственной форме;
- b) еще одно дополнительное противоопухолевое вещество в дополнительной стандартной лекарственной форме;
- c) средства-контейнеры для содержания указанных первой и дополнительной стандартных лекарственных форм и необязательно
- d) инструкции по применению.

В одном варианте осуществления противоопухолевое вещество предусматривает антибластомное средство.

В любом варианте осуществления, где упоминается антибластомное средство, антибластомное средство представляет собой одно или несколько средств, перечисленных в пункте (i) выше.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в виде фармацевтических композиций, содержащих один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Композиции могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсuffляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения доз) или в виде суппозитория - для ректального введения доз. Композиции можно получать с помо-

стью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, мелкоклеточного рака легкого и немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, рака желудка, рака яичника, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака легкого. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой колоректальный рак.

Соединение формулы (I) будут обычно вводить теплокровному животному при стандартной дозе в диапазоне 2,5-5000 мг/м² площади поверхности тела животного, т. е. приблизительно 0,05-100 мг/кг, и данное количество обычно обеспечивает терапевтически эффективную дозу. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, будет, как правило, содержать, например, 0,1-250 мг активного ингредиента. Суточная доза в обязательном порядке будет изменяться в зависимости от получающего лечение субъекта, конкретного пути введения, каких-либо совместно вводимых терапевтических средств и тяжести болезни, подлежащей лечению. Следовательно, практикующий врач, который проводит лечение какого-либо конкретного пациента, может определить оптимальную дозу.

Примеры

Различные варианты осуществления проиллюстрированы посредством нижеприведенных примеров. Настоящее изобретение не должно интерпретироваться как ограниченное примерами.

Если не указано иное, то исходные материалы являются коммерчески доступными. Все растворители и коммерческие реагенты были лабораторной степени чистоты, и их использовали в том виде, в котором они были получены.

В ходе получения примеров в целом выполнялось следующее.

(i) Операции проводили при к.т. (к.т.), т. е. в диапазоне от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как N₂ или Ar, если не указано иное.

(ii) Как правило, за ходом реакций наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) и/или аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC или UPLC), которая обычно сопряжена с масс-спектрометрией (LCMS). Приведенные значения времени реакции не обязательно являются минимально достигаемыми.

(iii) При необходимости растворы органических веществ высушивали над безводным MgSO₄ или Na₂SO₄, процедуры обработки проводили с применением традиционной методики разделения фаз или путем применения SCX, как описано в (xiii), операции выпаривания проводили либо путем ротационного выпаривания *in vacuo*, либо в Genevac HT-4/EZ-2 или Biotage V10.

(iv) Значения выхода, если приведены, необязательно являются максимально достигаемыми, и при необходимости реакции повторяли, если было необходимо получить большее количество продукта реакции.

(v) Как правило, структуры конечных продуктов формулы (I) подтверждали посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или методик масс-спектропии; данные масс-спектропии с электро-распылением получали с применением Waters Acquity UPLC, сопряженной с масс-спектрометром с одним квадрупольным детектором Waters, получающим данные в отношении как положительных, так и отрицательных ионов, и, как правило, приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре; значения химического сдвига для протонного ЯМР измеряли по дельта-шкале с применением либо спектрометра Bruker AV500, работающего при напряженности поля 500 МГц, либо Bruker AV400, работающего при 400 МГц, либо Bruker AV300, работающего при 300 МГц. Если не указано иное, спектры ЯМР получали при 500 МГц в d₆-диметилсульфоксиде. Применяли следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; t, мультиплет; br, широкий; qn, квинтет.

(vi) Если не указано иное, соединения, содержащие асимметричные атомы углерода и/или серы, не выделяли.

(vii) Промежуточные соединения необязательно являлись полностью очищенными, но их структуры и чистоту оценивали с помощью TLC, аналитической HPLC/UPL и/или ЯМР-анализа и/или масс-спектрометрии.

(viii) Если не указано иное, колоночную флэш-хроматографию (fee) проводили на силикагеле Merck

Kieselgel (№ 9385), или на диоксиде кремния для обращено-фазовой хроматографии (силикагель Fluka 90 C18), или на картриджах Silicycle (диоксид кремния 40-63 мкм, вес 4-330 г), или на картриджах Grace Resolv (4-120 г), или на колонках RediSep Rf 1.5 Flash, или на высокоэффективных колонках RediSep Rf Gold Flash (вес 150-415 г), или на колонках RediSep Rf Gold C18 для обращено-фазовой хроматографии (диоксид кремния 20-40 мкм) либо вручную, либо автоматически с применением системы Isco Combi-Flash Companion или подобной системы.

(ix) Препаративную обращено-фазовую HPLC (RP HPLC) проводили на диоксиде кремния C18 для обращено-фазовой хроматографии, как правило, с применением колонки Waters XSelect CSH C18 (диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, например [содержащих 0,1% муравьиной кислоты или 0,3-5% водного раствора гидроксида аммония ($d=0,91$)] в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В; обычная процедура будет следующей: градиент растворителя в течение 10-20 мин, при 40-50 мл в минуту, от смеси 95:5 растворителей А и В соответственно до смеси 5:95 растворителей А и В (или альтернативное соотношение, при необходимости).

(x) Применяли следующие способы аналитической UPLC; как правило, применяли диоксид кремния C18 для обращено-фазовой хроматографии с расходом 1 мл/мин и обнаружение осуществляли с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением и с помощью записи УФ-поглощения при длине волны в диапазоне 220-320 нм. Аналитическую UPLC проводили на диоксиде кремния CSH C18 для обращено-фазовой хроматографии с применением колонки Waters XSelect CSH C18 с размерами 2,1×50 мм и размером частиц 1,7 мкм. Градиентный анализ использовали с применением смесей с уменьшающейся полярностью в качестве элюента, например, смесей воды с уменьшающейся полярностью (содержащей 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% аммиака) в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В. В типичном способе аналитической UPLC продолжительностью 2 мин будет использоваться градиент растворителя в течение 1,3 мин, при примерно 1 мл в мин, от смеси 97:3 растворителей А и В соответственно до смеси 3:97 растворителей А и В.

(xi) Если определенные соединения получали в виде соли присоединения кислоты, например, моногидрохлоридной соли или дигидрохлоридной соли, стехиометрический состав соли был основан на числе и природе основных групп в соединении, при этом точный стехиометрический состав соли, как правило, не определяли, например, посредством данных элементного анализа.

(xii) Если в описании реакции ссылаются на применение микроволновой печи, применяли один из следующих реакторов для микроволновой обработки: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator или CEM Explorer.

(xiii) Соединения очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (SCX) с применением колонок Isolute SPE Flash SCX-2 или SCX-3 (International Sorbent Technology Limited, Мид-Гламорган, Великобритания).

(xiv) Следующие способы препаративной хиральной HPLC проводили с применением Gilson GX-281 HPLC и DAICEL CHIRALPAK IC (2×25 см, 5 мкм) или DAICEL CHIRALPAK IF (2×25 см, 5 мкм); как правило, расход составлял 10-350 мл/мин, и обнаружение осуществляли с помощью УФ-поглощения при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 1-100 мг/мл, в подходящей смеси растворителей, с объемом вводимой пробы 0,5-10 мл, и временем прогона 10-150 мин, и типичной температурой в печи 25-35°C.

(xv) Следующие способы аналитической хиральной HPLC проводили с применением Shimadzu UFLC и Daicel CHIRALPAK IC-3 (50×4,6 мм, 3 мкм) или Daicel CHIRALPAK IF-3 (50×4,6 мм, 3 мкм); как правило, расход составлял 1 мл/мин и обнаружение осуществляли с помощью УФ-поглощения при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 1 мг/мл, в подходящем растворителе, таком как EtOH, с объемом вводимой пробы приблизительно 10 мкл, и временем прогона 10-60 мин, и типичной температурой в печи 25-35°C.

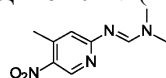
(xvi) Применяли следующие способы препаративной хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC); как правило, расход составлял приблизительно 70 мл/мин и обнаружение осуществляли с помощью УФ-поглощения при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 100 мг/мл, в подходящем растворителе, таком как MeOH, с объемом вводимой пробы приблизительно 0,5 мл, и временем прогона 10-150 мин, и типичной температурой в печи 25-35°C.

(xvii) Как правило, примеры и промежуточные соединения называли с применением ACD Name, части "Structure to Name" ChemDraw Ultra (CambridgeSoft), Biovia Draw 2016 или Open Eye OEChem 2.0.2.

(xviii) В дополнение к указанным выше применяли следующие сокращения.

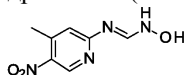
DMF	N,N-Диметилформамид	DMA	N,N-Диметилацетамид
DCM	Дихлорметан	THF	Тетрагидрофуран
Конц.	Концентрированный	Масса/заряд	Масс-спектрометрический(масс-спектрометрические) пик(пики)
TBAF	Фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония	NMP	1-Метилпирролидин-2-он
EtOAc	Этилацетат	DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DME	1,2-Диметоксизтан	MeOH	Метанол
MeCN	Ацетонитрил	TBAB	Бромид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
Et ₂ O	Диэтиловый эфир	DBU	1,8-Диазбицикло[5.4.0]ундец-7-ен
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид	DMAP	4-Диметиламинопиридин
ч.	Час(часы)	EtOH	Этанол
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир	Насыщ.	Насыщенный
к. т.	К. т.	fsc	Колоночная флэш-хроматография

Промежуточное соединение 1. (E)-N,N-Диметил-N'-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)формимидамид



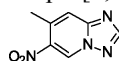
1,1-Диметокси-N,N-диметилметанамин (26,0 мл, 196 ммоль) добавляли к 4-метил-5-нитропиридин-2-амину (10,0 г, 65,3 ммоль) в толуоле (100 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г, 99%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,53 (3H, d), 3,06 (3H, d), 3,17 (3H, s), 6,79-6,84 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,88 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 209.

Промежуточное соединение 2. (E)-N-Гидрокси-N'-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)формимидамид



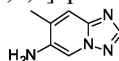
Гидрохлорид гидроксиламина (9,01 г, 130 ммоль) добавляли к (E)-N,N-диметил-N'-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)формимидамиду (13,5 г, 64,8 ммоль) в MeOH (100 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. и затем обеспечивали ее охлаждение до к.т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Органический слой выделяли и промывали насыщ. соевым раствором (50 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (11,9 г, 94%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,52 (3H, s), 7,06 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,89 (1H, s), 10,10 (1H, d), 10,53 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 197.

Промежуточное соединение 3. 7-Метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



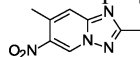
2,2,2-Трифторуксусный ангидрид (10,1 мл, 72,8 ммоль) добавляли к (E)-N-гидрокси-N'-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)формимидамиду (11,9 г, 60,7 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч и затем концентрировали. Полученную неочищенную смесь очищали с помощью fsc с элюированием с помощью 0-100% EtOAc в гептане с получением бледно-оранжевого твердого вещества, содержащего примеси. Данное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси гептан:EtOAc, фильтровали и высушивали in vacuo, затем поглощали в EtOAc (100 мл), промывали с помощью 0,1 М водн. HCl (50 мл), воды (50 мл) и насыщ. солевого раствора (50 мл). Органический слой пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (3,42 г, 32%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,67 (3H, s), 7,88-8,01 (1H, m), 8,73 (1H, s), 9,97 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 179.

Промежуточное соединение 4. 7-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин



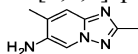
Pd/C (10%, влажная подложка) (0,409 г, 3,84 ммоль) добавляли к 7-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридину (3,42 г, 19,2 ммоль) и формиату аммония (6,05 г, 96,0 ммоль) в этаноле (150 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., ее фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,60 г, 91%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,26 (3H, s), 5,00 (2H, s), 7,47 (1H, s), 8,10 (2H, d).

Промежуточное соединение 5. 2,7-Диметил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



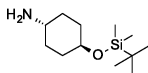
Смесь 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (1499 мг, 8,68 ммоль), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (500 мг, 4,34 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,51 мл, 8,68 ммоль) в толуоле (5 мл) помещали в герметично закрытую пробирку и термически нагревали при 140°C в течение 2 дней. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. и ее концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, 33%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,51 (3H, s), 2,64 (3H, s), 7,78 (1H, s), 9,83 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 193.

Промежуточное соединение 6. 2,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин



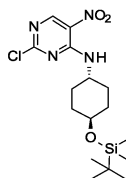
Воду (2,32 мл) добавляли к перемешанной смеси 2,7-диметил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (312 мг, 1,62 ммоль), железа (544 мг, 9,74 ммоль) и гидрохлорида аммония (60,8 мг, 1,14 ммоль) в EtOH (13,9 мл) и полученную взвесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь загружали в 10 г колонку SCX с промыванием с помощью MeOH, затем элюированием с помощью 1 М NH₃/MeOH с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,90 (2H, s), 7,33 (1H, s), 8,00 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 163.

Промежуточное соединение 7. (1r,4r)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексанами́н, (транс-4-{[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси} циклогексанами́н)



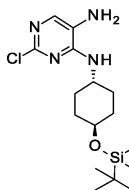
Имидазол (29,6 г, 434 ммоль) добавляли к (транс)-4-аминоциклогексанолу (20 г, 174 ммоль) в DCM (200 мл). Порциями добавляли TBDMS-Cl (39,3 г, 260 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, и повторно растворяли в EtOAc (200 мл), и последовательно промывали с помощью воды (100 мл), 2 М водн. NaOH (100 мл), воды (100 мл) и насыщ. солевого раствора (100 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 10% 1 М метанольного раствора аммиака в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (30 г, 75%) в виде темно-золотого масла; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 0,05 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,05-1,22 (2H, m), 1,26-1,43 (2H, m), 1,44-1,76 (1H, br s), 1,76-1,81 (4H, m), 1,82-2,29 (1H, br s), 2,67 (1H, tt), 3,51-3,63 (1H, m).

Промежуточное соединение 8. N-((1r,4r)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-амин, (2-хлор-N-(транс-4-{[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси} циклогексил)-5-нитро-4-пиримидинамин)



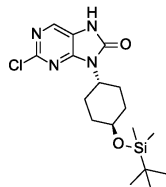
2,4-Дихлор-5-нитропиримидин (20 г, 103 ммоль), растворенный в DCM (400 мл), охлаждали до -78°C. Добавляли DIPEA (35,9 мл, 206 ммоль) с последующим добавлением по каплям (1r,4r)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанамина (23,7 г, 103 ммоль), растворенного в DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл). Органический слой фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз, и растворитель удаляли *in vacuo*, и остаток растирали в смеси EtOAc:гептан (~1:1), и полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (32,0 г, 80%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,36-1,48 (2H, m), 1,49-1,6 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 3,70 (1H, td), 4,17-4,3 (1H, m), 8,30 (1H, d), 9,03 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 387.

Промежуточное соединение 9. N4-((1r,4r)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлорпиримидин-4,5-диамин, (2-хлор-N-4-(транс-4-{[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси} циклогексил)-4,5-пиримидинамин)



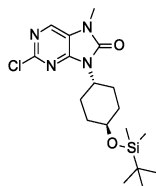
Платину (10% на угле) (0,207 г, 1,06 ммоль) добавляли к N-((1r,4r)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-амину (8,20 г, 21,2 ммоль) в EtOAc (100 мл) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь продували водородом и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc и растворитель удаляли in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (7,40 г, 98%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 0,05 (6H, d), 0,89 (9H, d), 1,2-1,32 (2H, m), 1,51 (2H, tdd), 1,87 (2H, dd), 2,06 - 2,15 (2H, m), 2,91 (2H, br s), 3,63 (1H, ddd), 3,99 (1H, dtd), 4,90 (1H, d), 7,59 (1H, s); масса/заряд MH^+ 357.

Промежуточное соединение 10. 9-((1r,4r)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, (2-хлор-9-(транс-4-{[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси} циклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он)



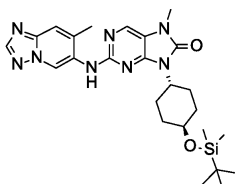
N4-((1r,4r)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлорпиримидин-4,5-диамин (21,8 г, 61,1 ммоль) помещали в колбу с EtOAc (400 мл) при к.т. Добавляли ди(1Н-имидазол-1-ил)метанол (15,84 г, 97,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Примерно половину растворителя удаляли in vacuo и раствор охлаждали на льду в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (10,2 г, 44%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,01 (2H, d), 2,45 (2H, qd), 3,75 (1H, ddd), 4,35 (1H, tt), 8,10 (1H, s) NH не проявился; масса/заряд MH^+ 383.

Промежуточное соединение 11. 9-((1r,4r)-4-(трет-Бутилдиметилсилилокси)циклогексил)-2-хлор-7-метил-7Н-пурин-8(9Н)-он, (2-хлор-9-(транс-4-{[диметил(2-метил-2-пропанил)силил]окси} циклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он)



Гидрид натрия (60%) (2,26 г, 56,4 ммоль) порциями добавляли к 9-((1r,4r)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (14,4 г, 37,6 ммоль) в DMF (150 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, охлаждали на льду и затем добавляли по каплям йодметан (3,92 мл, 62,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и последовательно промывали водой (3×200 мл) и насыщ. соевым раствором (200 мл). Органический слой фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (10,4 г, 67%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,44-1,54 (2H, m), 1,78 (2H, d), 1,99 (2H, d), 2,43 (2H, qd), 3,43 (3H, s), 3,74 (1H, ddd), 4,36 (1H, tt), 7,98 (1H, s); масса/заряд MH^+ 397.

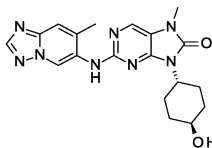
Промежуточное соединение 12. 9-((1r,4r)-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, (9-(транс-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси} циклогексил)-1-метил-2-[(1-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он)



Карбонат цезия (328 мг, 1,01 ммоль) добавляли к 9-((1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)-2-хлор-7-метил-7Н-пурин-8(9Н)-ону (200 мг, 0,50 ммоль) и 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (112 мг, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь дегазировали и добавляли предварительный кат. Brettphos G3 (45,7 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакция прекратилась при конверсии ~60%. Добавляли дополнительное количество 10% катализатора и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью fcc, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением указанно-

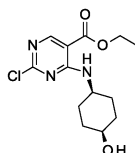
го в заголовке соединения (190 мг, 74%) в виде коричневого твердого вещества; масса/заряд МН+ 509.

Пример 1. 9-((1г,4г)-4-Гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



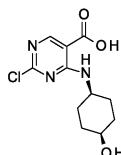
Конц. хлористо-водородную кислоту (0,011 мл, 0,37 ммоль) добавляли к 9-((1г,4г)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (190 мг, 0,37 ммоль) в EtOH (5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч, затем очищали с помощью препаративной обращено-фазовой HPLC. Полученный продукт, содержащий примеси, растирали в MeCN, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 37%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) 1,17-1,34 (2H, m), 1,68 (2H, d), 1,90 (2H, d), 2,21-2,33 (2H, m), 2,39 (3H, d), 3,28 (3H, s), 3,35-3,46 (1H, m), 4,11 (1H, ddt), 4,61 (1H, d), 7,63-7,71 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,15 (1H, s); масса/заряд МН+ 395.

Промежуточное соединение 13. Этил-2-хлор-4-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]пиримидин-5-карбоксилат



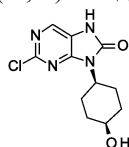
Карбонат калия (78 г, 565 ммоль) добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (50,0 г, 226 ммоль) и гидрохлориду цис-4-аминоциклогексанола (34,3 г, 226 ммоль) в ацетонитриле (700 мл) при к.т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeCN (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (41,0 г, 61%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,42-1,58 (2H, m), 1,60-1,75 (6H, m), 3,66 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,33 (2H, q), 4,57 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,63 (1H, s); масса/заряд МН+ 300.

Промежуточное соединение 14. 2-Хлор-4-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]пиримидин-5-карбоновая кислота



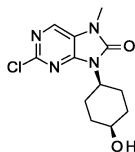
LiOH (9,75 г, 407 ммоль) добавляли к этил-2-хлор-4-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]пиримидин-5-карбоксилату (61,0 г, 204 ммоль) в THF (400 мл) и воде (400 мл) при к.т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и регулировали до pH 2 с помощью 2 М водн. HCl. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды (500 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (52 г, 94%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,51 (2H, d), 1,58-1,75 (6H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,56 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,69 (1H, d), 13,82 (1H, s); масса/заряд МН+ 272.

Промежуточное соединение 15. 2-Хлор-9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



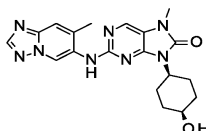
Триэтиламин (28,2 мл, 202 ммоль) добавляли к 2-хлор-4-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]пиримидин-5-карбоновой кислоте (55,0 г, 202 ммоль) в ацетонитриле (550 мл) при к.т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Добавляли DPPA (55,7 г, 202 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и затем при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду (4 л). Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (1 л) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (34,9 г, 64%) в виде белого твердого вещества; масса/заряд МН+ 269.

Промежуточное соединение 16. 2-Хлор-9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



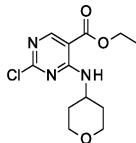
Йодметан (31,7 г, 223 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (30,0 г, 112 ммоль), NaOH (22,3 г, 558 ммоль) в THF (300 мл) и воде (150 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (250 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (24,0 г, 76%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43-1,61 (4H, m), 1,79 (2H, d), 2,54-2,68 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,87 (1H, s), 4,15-4,21 (1H, m), 4,46 (1H, d), 8,34 (1H, s); масса/заряд MH^+ 283.

Пример 2. 9-((1s,4s)-4-Гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



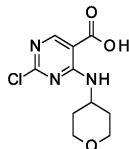
Предварительный кат. Brettphos G3 (64,1 мг, 0,07 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (100 мг, 0,35 ммоль), 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (62,9 мг, 0,42 ммоль) и карбонату цезия (230 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, 73%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,41-1,57 (4H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,58-2,74 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,84-3,91 (1H, m), 4,11-4,24 (1H, m), 4,34 (1H, d), 7,69 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,13 (1H, s); масса/заряд MH^+ 395.

Промежуточное соединение 17. Этил-2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат



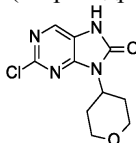
Карбонат калия (62,5 г, 452 ммоль) добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (40 г, 181 ммоль) и гидрохлориду тетрагидро-2Н-пиран-4-ина (24,9 г, 181 ммоль) в ацетонитриле (1000 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью THF (750 мл) и органические слои удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью fcs, градиент элюирования от 0 до 2% THF в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (37,7 г, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,54-1,63 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 3,46 (2H, td), 3,85 (2H, dt), 4,19 (1H, dtt), 4,31 (2H, q), 8,34 (1H, d), 8,64 (1H, s); масса/заряд MH^+ 286.

Промежуточное соединение 18. 2-Хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота



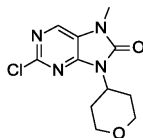
Раствор LiOH (13,1 г, 547 ммоль) в воде (800 мл) добавляли к перемешанному раствору этил-2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (78,2 г, 273 ммоль) в THF (800 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Органические слои удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (500 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (66,4 г, 92%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,5-1,63 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 3,47 (2H, td), 3,85 (2H, dt), 4,08-4,26 (1H, m), 8,57 (1H, dd), 8,60 (1H, s), 13,76 (1H, s); масса/заряд MH^+ 258.

Промежуточное соединение 19. 2-Хлор-9-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



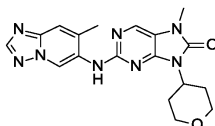
Триэтиламин (25,4 г, 251 ммоль) добавляли к 2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (64,8 г, 251 ммоль) и DPPA (69,2 г, 251 ммоль) в DMA (330 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали на лед (2 л), осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (400 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (44,8 г, 70%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,66-1,70 (2H, m), 2,43 (2H, td), 3,45 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 4,42 (1H, tt), 8,14 (1H, s), 11,65 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 255.

Промежуточное соединение 20. 2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Раствор NaOH (31,0 г, 776 ммоль) в воде (80 мл) добавляли к перемешанному раствору 2-хлор-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (39,5 г, 155 ммоль) и MeI (48,5 мл, 776 ммоль) в THF (720 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Органический слой удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (300 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (32,5 г, 69%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,67-1,71 (2H, m), 2,39-2,48 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,46 (2H, td), 3,97 (2H, dd), 4,45 (1H, tt), 8,37 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 269.

Пример 3. 7-Метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Карбонат цезия (24,3 г, 74,4 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (10,0 г, 37,2 ммоль) и 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (5,51 г, 37,2 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл). Добавляли предварительный кат. Brettphos G3 (1,69 г, 1,86 ммоль) и полученную суспензию энергично перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество 1% катализатора и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью 10% MeOH в DCM (100 мл). Отбирали фильтрат и растворитель удаляли in vacuo. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью fsc с элюированием с помощью 0-10% MeOH в DCM, затем с помощью перекристаллизации из MeOH и DCM с получением указанного в заголовке соединения (7,59 г, 54%) в виде кремового твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,63-1,72 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,52-2,58 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 4,42 (1H, tt), 7,70 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,11 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 381.

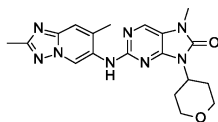
Форма А.

Конечный продукт, 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, анализировали с помощью XRPD и DSC и обнаружили, что он является кристаллическим. С помощью XRPD образца материала получали дифрактограмму, показанную на фиг. 1. Форма А 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она характеризуется по меньшей мере одним пиком при значении 2θ 7,6° и 18,7°, измеренным с применением CuKα-излучения. Десять наиболее выраженных пиков XRPD показаны в табл. А.

Таблица А. Десять наиболее выраженных пиков XRPD для формы А 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она

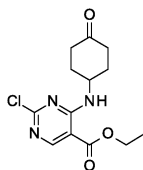
Угол 2-тета (2θ)	Интенсивность, %
18,7	100
7,6	71,4
11,7	45,2
9,3	27,5
26,4	22,3
14,3	21,0
27,2	20,3
24,7	19,5
23,2	15,5
15,1	6,3

Пример 4. 2-((2,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



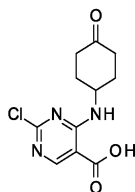
Карбонат цезия (388 мг, 1,19 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (160 мг, 0,60 ммоль) и 2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (97 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к.т. и дегазировали посредством барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли предварительный кат. Brettphos G3 (54,0 мг, 0,06 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали. Органический слой выпаривали и остаток очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, затем посредством растирания с MeCN с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 53%) в виде кремового твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,69-1,79 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,76 (2H, qd), 3,41 (3H, s), 3,55 (2H, t), 4,14 (2H, dd), 4,55 (1H, tt), 6,60 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,87 (1H, s), 9,60 (1H, s); масса/заряд MH^+ 395.

Промежуточное соединение 21. Этил-2-хлор-4-((4-оксоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат



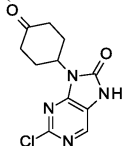
Добавляли по каплям DIPEA (8,38 мл, 48,0 ммоль) к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (8,84 г, 40 ммоль) и гидрохлориду 4-аминоциклогексан-1-она (5,98 г, 40,0 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при 0°C в течение периода 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью фсс с элюированием с помощью 0-5% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (6,13 г, 52%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,41 (3H, t), 1,84-1,97 (2H, m), 2,28 - 2,41 (2H, m), 2,44 - 2,62 (4H, m), 4,38 (2H, q), 4,53-4,66 (1H, m), 8,55 (1H, d), 8,72 (1H, s); масса/заряд MH^+ 298.

Промежуточное соединение 22. 2-Хлор-4-((4-оксоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота



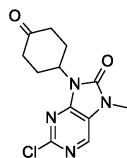
LiOH (0,981 г, 41,0 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-((4-оксоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (6,10 г, 20,5 ммоль) в THF (50 мл) и воде (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 63%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,79-1,93 (2H, m), 2,11-2,31 (4H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 4,37-4,51 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,70 (1H, d), 13,90 (1H, s); масса/заряд MH^+ 270.

Промежуточное соединение 23. 2-Хлор-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



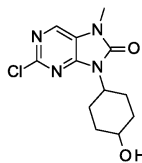
Дифенилфосфорилазид (2,80 мл, 13,0 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-((4-оксоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (3,5 г, 13,0 ммоль) и Et_3N (1,81 мл, 13,0 ммоль) в THF (70 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью фсс с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 58%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,03-2,13 (2H, m), 2,25-2,36 (2H, m), 2,51-2,65 (2H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 4,72-4,85 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,68 (1H, s); масса/заряд MH^+ 267.

Промежуточное соединение 24. 2-Хлор-7-метил-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



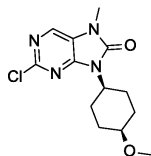
NaH (0,420 г, 10,5 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (2,8 г, 10,5 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли MeI (1,97 мл, 31,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 61%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,03-2,14 (2H, m), 2,26-2,36 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 3,37 (3H, s), 4,76-4,89 (1H, m), 8,38 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 281.

Промежуточное соединение 25. 2-Хлор-9-(4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



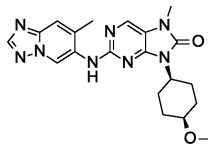
NaBH₄ (121 мг, 3,21 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (900 мг, 3,21 ммоль) в MeOH (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде неизвестной смеси цис- и транс-изомеров (800 мг, 88%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (основной изомер) (300 МГц, CDCl₃) 0,83-0,90 (1H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,11-2,17 (2H, m), 2,41-2,58 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,33-4,44 (1H, m), 8,02 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 283.

Промежуточное соединение 26. 2-Хлор-9-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



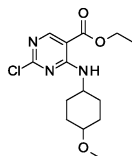
NaH (113 мг, 2,83 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (800 мг, 2,83 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли MeI (0,531 мл, 8,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-хлор-9-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (220 мг, 26%) в виде белого твердого вещества и указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,202 ммоль, 7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,46-1,59 (4H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,40-3,45 (1H, m), 4,22 (1H, tt), 8,34 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 297.

Пример 5. 9-((1s,4s)-4-Метоксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



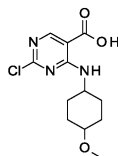
Предварительный кат. Brettphos G3 (14 мг, 0,02 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил (7,9 мг, 0,02 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (50 мг, 0,17 ммоль), 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (25,0 мг, 0,17 ммоль) и карбонату цезия (110 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 78%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,36-1,50 (4H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,38-2,50 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,35-3,38 (1H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,02 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 409.

Промежуточное соединение 27. Этил-2-хлор-4-((4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат



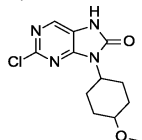
DIPEA (3,24 мл, 18,58 ммоль) добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (3,42 г, 15,5 ммоль) и 4-метоксициклогексан-1-амину (2,0 г, 15,5 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью фсс с элюированием с помощью 0-5% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,60 г, 74%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,26-1,50 (4H, m), 1,38 (3H, t), 2,02-2,18 (4H, m), 3,15-3,27 (1H, m), 3,37 (3H, s), 4,04-4,18 (1H, m), 4,35 (2H, q), 8,34 (1H, d), 8,66 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 314.

Промежуточное соединение 28. 2-Хлор-4-((4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота



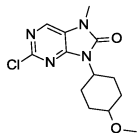
LiOH (0,549 г, 22,95 ммоль) добавляли к этил-2-хлор-4-((4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (3,6 г, 11,5 ммоль) в THF (25 мл) и воде (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (3,10 г, 95%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,19-1,49 (4H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,85-4,02 (1H, m), 8,51 (1H, d), 8,59 (1H, s), 13,8 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 286.

Промежуточное соединение 29. 2-Хлор-9-(4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



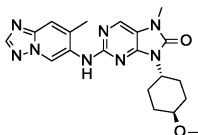
Дифенилфосфорилазид (2,34 мл, 10,9 ммоль) добавляли к 2-хлор-4-((4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (3,1 г, 10,9 ммоль) и Et₃N (1,51 мл, 10,9 ммоль) в THF (50 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (150 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, 82%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,21-1,35 (2H, m), 1,79 (2H, dd), 2,13 (2H, dd), 2,15-2,35 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,28 (3H, s), 4,09-4,26 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,64 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 283.

Промежуточное соединение 30. 2-Хлор-9-(4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



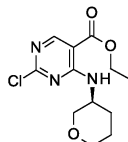
NaH (0,240 г, 6,01 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (1,7 г, 6,01 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли MeI (1,13 мл, 18,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (75 мл) и высушивали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (1,33 г, 75%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,17-1,37 (2H, m), 1,79 (2H, dd), 2,10 (2H, dd), 2,17-2,36 (2H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,35 (3H, s), 4,12-4,29 (1H, m), 8,35 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 297.

Пример 6. 9-((1r,4r)-4-Метоксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



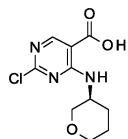
Предварительный кат. Brettphos G3 (45,8 мг, 0,05 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (150 мг, 0,51 ммоль), 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-амину (74,9 мг, 0,51 ммоль) и карбонату цезия (329 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (136 мг, 66%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,21 (2H, qd), 1,75 (2H, dd), 2,07 (2H, dd), 2,30 (2H, qd), 2,41 (3H, s), 3,11 (1H, tt), 3,24 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,10-4,23 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,21 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 409.

Промежуточное соединение 31. Этил-2-хлор-4-[[[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат



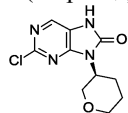
Гидрохлорид (3S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-амин (1,99 г, 14,5 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли по каплям к смеси DIPEA (6,30 мл, 36,2 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (3,2 г, 14,5 ммоль) в MeCN (60 мл) при 0°C в течение периода 5 мин в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, обеспечивали ее медленное нагревание до к.т. по мере того, как ледяная баня таяла. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с удалением MeCN, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью fcc с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (3,24 г, 78%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,49-1,6 (1H, m), 1,63-1,79 (2H, m), 1,83-1,94 (1H, m), 3,48 (1H, dd), 3,54-3,65 (2H, m), 3,74 (1H, dd), 4,08-4,19 (1H, m), 4,33 (2H, q), 8,57 (1H, d), 8,64 (1H, s); масса/заряд [М-Н]⁻ 284.

Промежуточное соединение 32. 2-Хлор-4-[[[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота



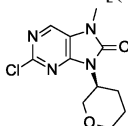
Гидрат гидроксида лития (0,933 г, 22,23 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[[[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилату (3,24 г, 11,1 ммоль) в THF (20 мл) и воде (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Органический растворитель удаляли in vacuo. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали на воздухе под вакуумом в течение ночи. Полученное белое твердое вещество дополнительно высушивали in vacuo при 50°C в течение 24 ч. с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, 84%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,55 (1H, dq), 1,61-1,77 (2H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 3,45 (1H, dd), 3,59 (2H, t), 3,75 (1H, dd), 4,06-4,16 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,76 (1H, d), 13,62 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 258.

Промежуточное соединение 33. (S)-2-Хлор-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



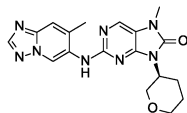
Дифенилфосфорилиазид (2,00 мл, 9,29 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-[[[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты (2,40 г, 9,29 ммоль) и триэтиламина (1,30 мл, 9,29 ммоль) в THF (50 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси, затем ее выливали в воду (40 мл). Удаляли THF in vacuo, что вызывало образование белого осадка в воде, который отфильтровывали под вакуумом, промывали водой, высушивали на воздухе под вакуумом в течение 2 ч, затем высушивали in vacuo при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г, 78%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,61-1,82 (2H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 3,3-3,37 (1H, m), 3,78-3,93 (3H, m), 4,2-4,32 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,63 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 255.

Промежуточное соединение 34. 2-Хлор-7-метил-9-[[[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-он



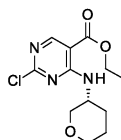
Гидрид натрия (60%) (0,434 г, 10,9 ммоль) порциями добавляли к (S)-2-хлор-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (1,84 г, 7,24 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям йодметан (1,36 мл, 21,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и полученный осадок отфильтровывали и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,62 г, 83%) в виде кремового твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,64-1,82 (2H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,41-2,48 (1H, m), 3,32-3,38 (4H, m), 3,79-3,91 (3H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 8,35 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 269

Пример 7. (S)-7-Метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



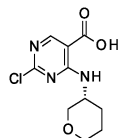
Карбонат цезия (303 мг, 0,93 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-ону (125 мг, 0,47 ммоль) и 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (68,9 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь дегазировали и добавляли предварительный кат. Brettphos G3 (42,2 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Твердое вещество повторно растворяли в DCM и фильтровали через целит. Фильтрат очищали с помощью fcc с элюированием с помощью 0-8% MeOH в DCM и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 62%) в виде оранжевого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,62-1,74 (2H, m), 1,89 (1H, d), 2,41 (3H, s), 2,42-2,47 (1H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,76-3,86 (2H, m), 3,92 (1H, t), 4,22-4,32 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,18 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 381.

Промежуточное соединение 35. Этил-2-хлор-4-[[3(R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат



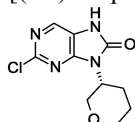
Гидрохлорид (R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-амин (1,00 г, 7,27 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли по каплям к смеси DIPEA (3,16 мл, 18,2 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (1,61 г, 7,27 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C в течение периода 5 мин в атмосфере воздуха. Полученную суспензию перемешивали в течение 4 ч, обеспечивали ее медленное нагревание до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с удалением MeCN, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью fcc, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (0,936 г, 45%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,33 (3H, t), 1,57 (1H, dt), 1,71 (2H, dtd), 1,91 (1H, ddt), 3,48 (1H, dd), 3,55-3,66 (2H, m), 3,75 (1H, dd), 4,11-4,2 (1H, m), 4,33 (2H, q), 8,58 (1H, d), 8,65 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 286.

Промежуточное соединение 36. 2-Хлор-4-[[3(R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота



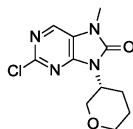
Гидрат гидроксида лития (276 мг, 6,57 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[[3(R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилату (939 мг, 3,29 ммоль) в THF (1,23 мл) и воде (4,10 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Полученное белое твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (806 мг, 95%) в виде белого твердого вещества, которое высушивали *in vacuo* при 45°C в течение ночи; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,56 (1H, dq), 1,70 (2H, ddt), 1,91 (1H, ddt), 3,46 (1H, dd), 3,60 (2H, t), 3,76 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,77 (1H, d); масса/заряд МН⁺ 258.

Промежуточное соединение 37. 2-Хлор-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]-7Н-пурин-8-он



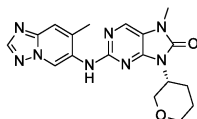
Дифенилфосфорилазид (0,674 мл, 3,13 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты (806 мг, 3,13 ммоль) и триэтиламина (0,436 мл, 3,13 ммоль) в THF (17,3 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч, затем обеспечивали ее охлаждение и ее выливали в воду (20 мл). THF удаляли *in vacuo*, что вызывало образование белого осадка в воде. Осадок собирали посредством фильтрации и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (565 мг, 71%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,64-1,83 (2H, m), 1,93 (1H, d), 2,42-2,49 (1H, m), 3,35 (1H, dd), 3,8-3,92 (3H, m), 4,21-4,36 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,6 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 255.

Промежуточное соединение 38. 2-Хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-он



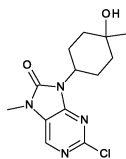
Гидрид натрия (60%) (133 мг, 3,33 ммоль) порциями добавляли к 2-хлор-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]-7Н-пурин-8-ону (565 мг, 2,22 ммоль) в DMF (5,13 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям йодметан (416 мкл, 6,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре ледяной бани в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и полученный осадок отфильтровывали и высушивали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (535 мг, 90%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,73 (2H, dddd), 1,94 (1H, d), 2,41-2,49 (1H, m), 3,34-3,38 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,81-3,92 (3H, m), 4,24-4,36 (1H, m), 8,36 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 269.

Пример 8. (R)-7-Метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Карбонат цезия (364 мг, 1,12 ммоль) добавляли одной порцией к 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (83 мг, 0,56 ммоль) и 2-хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-ону (150 мг, 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к.т. и дегазировали посредством барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли предварительный кат. Brettphos G3 (51 мг, 0,06 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали. Слой DCM выпаривали и остаток очищали с помощью fcc, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, затем растирали с MeCN, фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, 43%) в виде кремового твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,59-1,77 (2H, m), 1,90 (1H, d), 2,41 (3H, s), 2,43-2,49 (1H, m), 3,25 (1H, td), 3,31 (3H, s), 3,76-3,88 (2H, m), 3,92 (1H, t), 4,27 (1H, ddt), 7,72 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,19 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 381.

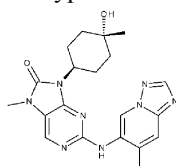
Промежуточное соединение 39. 2-Хлор-9-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



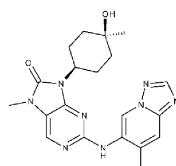
Бромид метилмагния (3 M, 0,89 мл, 2,67 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (500 мг, 1,78 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 76%) в виде белого твердого вещества (смесь диастереоизомеров); ¹H ЯМР (основной диастереоизомер) (300 МГц, CDCl₃) 1,30 (3H, s), 1,47 (1H, s), 1,51-1,74 (4H, m), 1,76-92 (2H, m), 2,62-2,83 (2H, m), 3,44 (3H, s), 4,26-4,50 (1H, m), 8,01 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 297.

Пример 9. 9-((1R,4R)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он и

пример 10. 9-((1S,4S)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Пример 9



Пример 10

Предварительный кат. Brettphos G3 (169 мг, 0,20 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил (94 мг, 0,20 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (300 мг, 1,01 ммоль), 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (180 мг, 1,21 ммоль) и карбонату цезия (659 мг, 2,02 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 9-((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (73 мг, 18%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) 0,66 (3Н, s), 1,33-1,45 (2Н, m), 1,45-1,57 (4Н, m), 2,11-2,27 (2Н, m), 2,33 (3Н, s), 3,29 (3Н, s), 3,99-4,13 (1Н, m), 4,33 (1Н, s), 7,71 (1Н, s), 8,10 (1Н, s), 8,38 (1Н, s), 8,70 (1Н, s), 8,97 (1Н, s); масса/заряд МН⁺ 409; и 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (190 мг, 46%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,15 (3Н, s), 1,34-1,51 (4Н, m), 1,66 (2Н, d), 2,39 (3Н, s), 2,57-2,73 (2Н, m), 3,29 (3Н, s), 4,04 (1Н, s), 4,08 - 4,21 (1Н, m), 7,70 (1Н, s), 8,05 (1Н, s), 8,38 (1Н, s), 8,59 (1Н, s), 9,14 (1Н, s); масса/заряд МН⁺ 409.

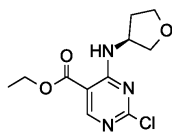
Форма А.

Конечный продукт, 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, анализировали с помощью XRPD и DSC и обнаружили, что он является кристаллическим. С помощью XRPD образца материала получали дифрактограмму, показанную на фиг. 3. Форма А 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она характеризуется по меньшей мере одним пиком при значении 2θ 8,8° и 12,7°, измеренным с применением CuKα-излучения. Десять наиболее выраженных пиков XRPD показаны в табл. В.

Таблица В. Десять наиболее выраженных пиков XRPD для формы А 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она

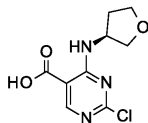
Угол 2-тета (2θ)	Интенсивность, %
12,7	100
14,8	83,3
8,8	82,3
23,8	57,4
16,5	53,1
5,1	43,6
13,0	42,6
10,3	42
13,8	40,3
24,2	38,6

Промежуточное соединение 40. Этил-2-хлор-4-[[3(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат



DIPEA (4,74 мл, 27,1 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (5 г, 22,6 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амину (1,97 г, 22,6 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C в течение периода 2 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т., затем ее перемешивали при к.т. в течение 16 ч и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью fcc, градиент элюирования от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (4,60 г, 75%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3Н, t), 1,83-1,95 (1Н, m), 2,21-2,35 (1Н, m), 3,65 (1Н, dd), 3,69-3,92 (3Н, m), 4,27-4,37 (2Н, m), 4,57-4,68 (1Н, m), 8,44 (1Н, d), 8,63 (1Н, s); масса/заряд МН⁺ 272.

Промежуточное соединение 41. 2-Хлор-4-[[3(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота

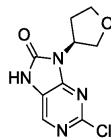


LiOH (0,811 г, 33,9 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[[3(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилату (4,60 г, 16,93 ммоль) в THF (50 мл) и воде (25 мл) при 0°C.

Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т., ее перемешивали при к.т. в течение 2 ч, частично концентрировали in vacuo и подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали in vacuo с получением указанного в

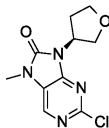
заголовке соединения (3,50 г, 85%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,81-1,93 (1H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,69-3,94 (3H, m), 4,56-4,68 (1H, m), 8,61 (1H, s), 8,65 (1H, s), 13,84 (1H, s); масса/заряд MH^+ 244.

Промежуточное соединение 42. 2-Хлор-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



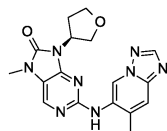
Дифенилфосфорилазид (3,10 мл, 14,37 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоте (3,5 г, 14,4 ммоль) и Et_3N (2,00 мл, 14,4 ммоль) в THF (100 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г, 93%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,16-2,32 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 3,81-3,92 (2H, m), 3,97 (1H, t), 4,10 (1H, q), 4,91-5,03 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,66 (1H, s); масса/заряд MH^+ 241.

Промежуточное соединение 43. 2-Хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



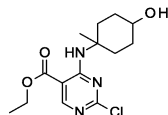
NaH (0,532 г, 13,30 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (3,2 г, 13,30 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли MeI (2,49 мл, 39,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем гасили водой (5 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 86%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,18-2,32 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,82-3,94 (2H, m), 3,98 (1H, t), 4,11 (1H, q), 4,95 - 5,07 (1H, m), 8,36 (1H, s); масса/заряд MH^+ 255.

Пример 11. (S)-7-Метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



RuPhos Pd (13,96 мг, 0,02 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (85 мг, 0,33 ммоль), 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-амину (49,5 мг, 0,33 ммоль), RuPhos (15,57 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (326 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем обеспечивали ее охлаждение до к.т. и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18, градиент элюирования от 0 до 55% MeOH в воде с 0,1% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 71%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 2,30-2,40 (1H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,51 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,87 (1H, q), 4,00-4,14 (2H, m), 4,20 (1H, q), 5,02-5,30 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,33 (1H, s), 9,43 (1H, s), протон NH не наблюдали; масса/заряд MH^+ 367.

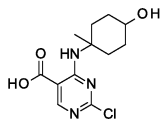
Промежуточное соединение 44. Этил-2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат



DIPEA (4,28 мл, 24,5 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (2,46 г, 11,1 ммоль) и гидрохлориду 4-амино-4-метилциклогексанола (2,00 г, 11,1 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C в течение 5 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т., затем ее перемешивали при к.т. в течение 6 ч. и концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали с помощью насыщ. солевого раствора (100 мл×2). Органический слой выделяли и высушивали над MgSO_4 и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (2,82 г, 81%) в виде бледно-желтой смолы; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,36-1,44 (3H, m), 1,44-1,58 (6H, m), 2,82 (1H, s), 3,87 (1H, q), 4,00-4,14 (2H, m), 4,20 (1H, q), 5,02-5,30 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,33 (1H, s), 9,43 (1H, s), протон NH не наблюдали; масса/заряд MH^+ 367.

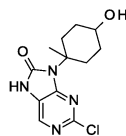
m), 1,57-1,71 (1H, m), 1,72 - 2,13 (3H, m), 2,41-2,54 (2H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 4,36 (2H, q), 8,52-8,59 (1H, m), 8,67 (1H, d); масса/заряд MH^+ 314.

Промежуточное соединение 45. 2-Хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота



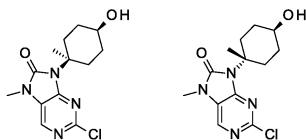
LiOH (0,43 г, 17,97 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (2,82 г, 8,99 ммоль) в THF (25 мл) и воде (25 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и ее перемешивали при к.т. в течение 5 ч, затем ее частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,17 г, 85%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,18-1,32 (2H, m), 1,34-1,52 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,52-1,79 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 3,37-3,49 (1H, m), 4,55 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,74 (1H, s), 13,85 (1H, s); масса/заряд MH^+ 286.

Промежуточное соединение 46. 2-Хлор-9-(4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Дифенилфосфорилизид (1,64 мл, 7,59 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (2,17 г, 7,59 ммоль) и Et_3N (1,06 мл, 7,59 ммоль) в THF (20 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней, затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (1,79 г, 83%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,09-1,25 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,36-1,64 (2H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 3,17 (2H, d), 3,41-3,57 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 8,10 (1H, d), 11,61 (1H, s); масса/заряд MH^+ 283.

Промежуточные соединения 47 и 48. 2-Хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он и 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он

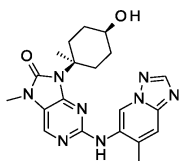


Раствор NaOH (1,27 г, 31,66 ммоль) в воде (24 мл) добавляли к перемешанной смеси 2-хлор-9-(4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (1,79 г, 6,33 ммоль), йодметана (1,97 мл, 31,66 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (0,204 г, 0,63 ммоль) в DCM (40 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в DCM, с получением указанных в заголовке соединений.

Побочный продукт, 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, (0,26 г, 14%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,66 (3H, s), 1,67-1,85 (4H, m), 2,19-2,31 (2H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,89-3,99 (1H, m), 7,99 (1H, s), один способный к обмену протон не наблюдали; масса/заряд MH^+ 297.

Основной продукт, 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он (1,44 г, 77%), в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,42-1,50 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,58-1,88 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,52-3,63 (2H, m), 3,72-3,84 (1H, m), 7,99 (1H, s), один способный к обмену протон не наблюдали; масса/заряд MH^+ 297.

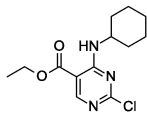
Пример 12. 9-((1s,4s)-4-Гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



$RuPhos$ Pd (5,64 мг, 6,74 мкмоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (40 мг, 0,13 ммоль), 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-амину

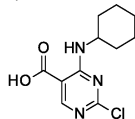
(22 мг, 0,15 ммоль), Cs_2CO_3 (132 мг, 0,40 ммоль) и RuPhos (6,3 мг, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч, обеспечивали ее охлаждение до к.т. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash, градиент элюирования от 0 до 90% MeOH в воде как элюент с 0,1% муравьиной кислоты, затем дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 36%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,34-1,43 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,50-1,58 (2H, m), 1,96 (2H, t), 2,38 (3H, s), 2,78-2,83 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,60-3,61 (1H, m), 4,40 (1H, d), 7,70 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,04 (1H, s); масса/заряд MH^+ 409.

Промежуточное соединение 49. Этил-2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоксилат



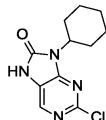
Циклогексанамин (4,92 мл, 43,0 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли по каплям к смеси DIPEA (11,2 мл, 64,5 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (9,5 г, 43,0 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при 0°C в течение периода 5 мин в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, обеспечивали ее медленное нагревание до комнатной температуры по мере того, как ледяная баня таяла. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали водой (75 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью fcc, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (8,84 г, 73%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,24-1,35 (3H, m), 1,38 (3H, t), 1,38-1,51 (2H, m), 1,63 (1H, dt), 1,75 (2H, dq), 1,92-2,02 (2H, m), 4,06-4,21 (1H, m), 4,35 (2H, q), 8,36 (1H, d), 8,64 (1H, s); масса/заряд: MH^+ 284.

Промежуточное соединение 50. 2-Хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоновая кислота



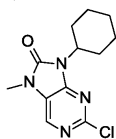
Гидрат гидроксида лития (2,61 г, 62,3 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоксилату (8,84 г, 31,2 ммоль) в THF (50 мл) и воде (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали *in vacuo* при 50°C в течение 2 дней с получением указанного в заголовке соединения (7,58 г, 95%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,18-1,45 (5H, m), 1,52-1,62 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 3,91-4,04 (1H, m), 8,54-8,6 (2H, m), 13,74 (1H, s); масса/заряд: MH^+ 256.

Промежуточное соединение 51. 2-Хлор-9-циклогексил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Дифенилфосфорилазид (6,39 мл, 29,6 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (7,58 г, 29,6 ммоль) и триэтиламина (4,1 мл, 29,6 ммоль) в THF (150 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 26 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., затем ее выливали в воду (80 мл) и полученную смесь частично концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали *in vacuo* в течение ночи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (7,69 г, 103%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,12-1,27 (1H, m), 1,36 (2H, qd), 1,63-1,7 (1H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,18 (2H, qd), 4,14 (1H, tt), 8,11 (1H, s), 11,57 (1H, s); масса/заряд MH^+ 253.

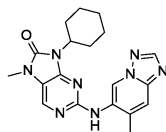
Промежуточное соединение 52. 2-Хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Гидрид натрия (60%) (0,261 г, 6,53 ммоль) порциями добавляли к 2-хлор-9-циклогексил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (1,1 г, 4,35 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям йодметан (0,817 мл, 13,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили водой (50 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации и высушивали *in vacuo* в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения

(1,08 г, 93%) в виде кремового твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,21 (1H, ddd), 1,38 (2H, tdd), 1,65 (1H, d), 1,74 (2H, d), 1,83 (2H, d), 2,09-2,26 (2H, m), 3,30 (3H, s), 4,18 (1H, tt), 8,34 (1H, s); масса/заряд MH^+ 267.

Пример 13. 9-Циклогексил-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он



Карбонат цезия (733 мг, 2,25 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (300 мг, 1,12 ммоль) и 7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амину (167 мг, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при к.т. Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли предварительный кат. Brettphos G3 (102 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью фсс, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, затем дополнительно очищали путем растирания с MeCN и высушивали *in vacuo* при 45°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, 55%) в виде кремового твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,16 (1H, q), 1,33 (2H, q), 1,62 (1H, d), 1,71 (2H, d), 1,80 (2H, d), 2,14-2,3 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,16 (1H, ddd), 7,71 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,20 (1H, s); масса/заряд MH^+ 379.

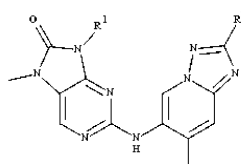
Литературные источники

- An J et al. DNA-PKcs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle progression. *BMC Mol Biol* 2010; 11: 18
- Ashley AK. DNA-PK phosphorylation of RPA32 Ser4/Ser8 regulates replication stress checkpoint activation, fork restart, homologous recombination and mitotic catastrophe. *DNA Repair* 2014; 21: 131-139
- Buisson R et al. Distinct but concerted roles of ATR, DNA-PK and Chk1 in countering replication stress during S phase. *Molecular Cell* 2015; 59: 1011-1024
- Chan DW et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks. *Genes Dev* 2002; 16: 2333-2338
- Cisewski WM et al. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 47-55
- Deitlein F et al. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC. *Cancer Discovery* 2014; 4: 592-605
- Douglas P et al. Identification of *in vitro* and *in vivo* phosphorylation sites in the catalytic subunit of the DNA dependent protein kinase. *Biochem J* 2002; 368: 243-251
- Escribano-Diaz C. et al. A cell cycle dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol Cell* 2013; 49: 872-883
- Goodwin JF and Knudsen KE. Beyond DNA repair: DNA-PK function in cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4: 1126-1139
- Goodwin JF et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discovery* 2013; 3: 1254-1271
- Hartlerode AJ and Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J* 2009; 423: 157-168

- Lin Y-F et al. DNA-PKcs is required to maintain stability of Chk1 and claspin for optimal replication stress response. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4463-4473
- Medunjanin S et al. Interaction of the double strand break repair kinase DNA-PK and estrogen receptor alpha. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 1620-1628
- Munck JM et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1789-1798
- Neal JA and Meek K. Choosing the right path: does DNA-PK help make the decision? *Mutat Res* 2011; 711: 73-86
- Riabinska A et al. Therapeutic targeting of a robust non-oncogene addiction to PRKDC in ATM-defective tumors. *Science Translational Medicine* 2013; 189: 189ra78
- San Filippo J et al. Mechanism of ukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 229-257
- Smith GCM and Jackson SP. The DNA dependent protein kinase. *Genes and Development* 1999; 13: 916-934
- Symington LS and Gautier J. Double strand break end resection and repair pathway choice. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 247-271
- Willmore E et al. A novel DNA-dependent protein kinase inhibitor, NU7026, potentiates the cytotoxicity of topoisomerase II poisons used in the treatment of leukemia *Blood* 2004; 103: 4659-4665
- Yoo S and Dynan WS. Geometry of a complex formed by double strand break repair proteins at a single DNA end: recruitment of DNA-PKcs induces inward translocation of Ku protein. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 4679-4686

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой циклогексильное, тетрагидрофуранильное или оксанильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из гидроксильной, метоксильной и метильной; и

R² представляет собой водород или метил.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R¹ представляет собой оксан-4-ил.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, где R¹ представляет собой циклогексил.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R¹ представляет собой циклогексил.

5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где R¹ представляет собой 1-гидрокси-1-метилциклогекс-4-ил.

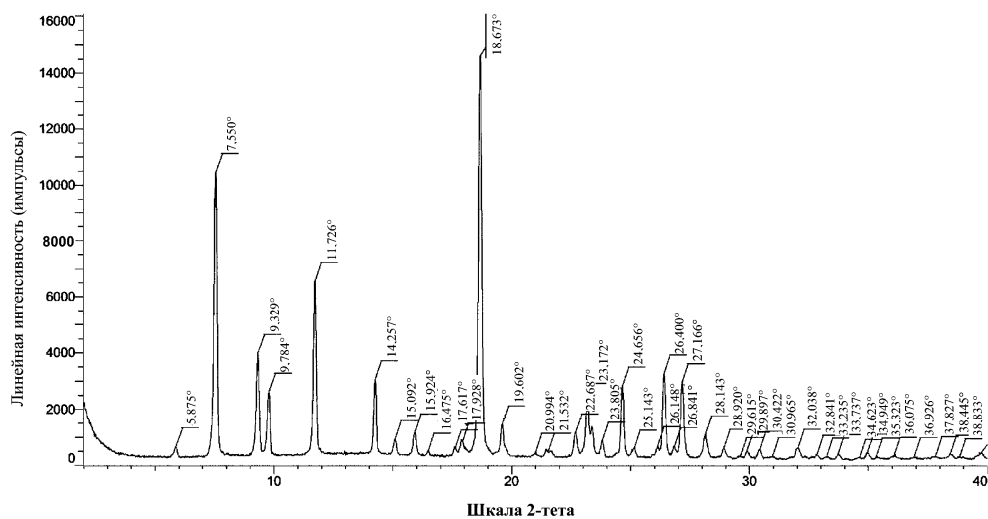
6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где R² представляет собой водород.

7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

9-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пуридин-8-она;

- 9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 2-((2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 9-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 9-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 (S)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 (R)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 (S)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;
 9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и
 9-циклогексил-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она.
8. 7-Метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он или его фармацевтически приемлемая соль.
9. 7-Метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.
10. Кристаллическая форма 7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она, имеющая рентгенограмму XRPD, содержащую пики при 7,6, 11,7 и 18,7° плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением CuK α -излучения.
11. Кристаллическая форма по п.10, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, показанную на фиг. 1, как измерено с применением CuK α -излучения.
12. Кристаллическая форма 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она, имеющая рентгенограмму XRPD, содержащую пики при 8,8, 12,7 и 14,8° плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением CuK α -излучения.
13. Кристаллическая форма по п.12, где кристаллическая форма имеет рентгенограмму XRPD, показанную на фиг. 3, как измерено с применением CuK α -излучения.
14. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-9, или кристаллическую форму по любому из пп.10-13 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.
15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9, или кристаллической формы по любому из пп.10-13 для лечения рака.
16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или кристаллической формы по п.15, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или кристаллическая форма вводятся в комбинации с лучевой терапией.
17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или кристаллической формы по п.15 или 16, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или кристаллическая форма вводятся в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным противоопухолевым веществом, выбранным из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, вальрубицина, идарубицина, доксорубицина, пирарубицина, иринотекана, топотекана, амрубицина, эпирубицина, этопозида, митомицина, бендамустина, хлорамбуцила, циклофосфида, ифосфида, кармустина, мелфалана, блеомицина, олапариба, MEDI4736 (дурвалумаба), AZD1775 AZD6738, AZD1390 и AZD0156.
18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9, или кристаллической формы по любому из пп.10-13 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.
19. Способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9, или кристаллической формы по любому из пп.10-13.

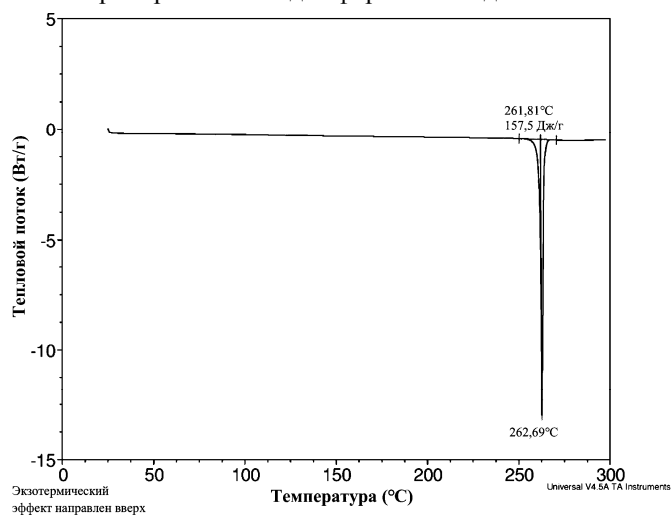
Порошковая рентгенограмма для формы А соединения А



Шкала 2-тета

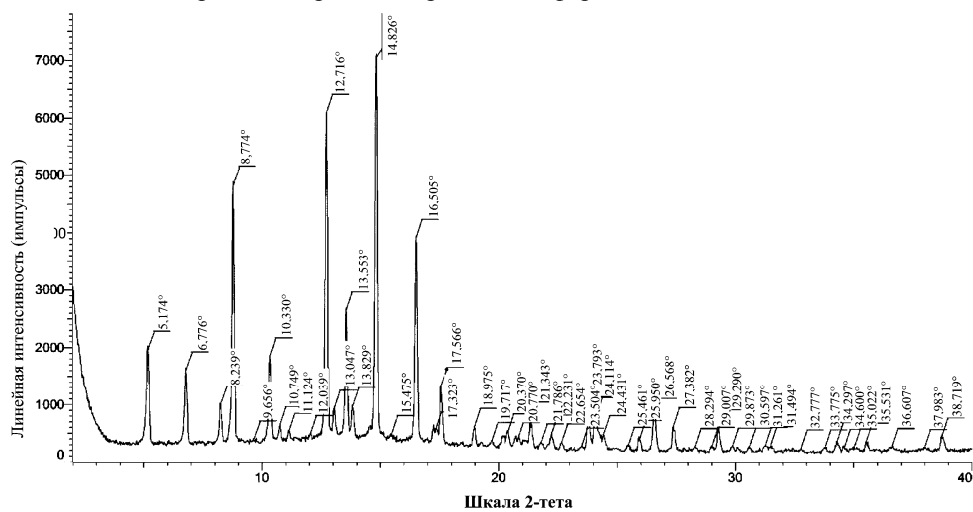
Фиг. 1

Термограмма DSC для формы А соединения А



Фиг. 2

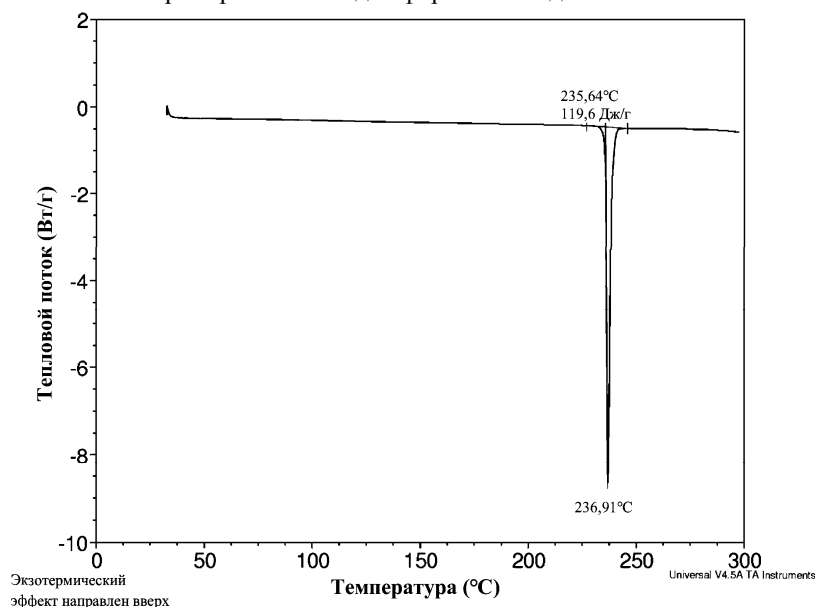
Порошковая рентгенограмма для формы А соединения В



Шкала 2-тета

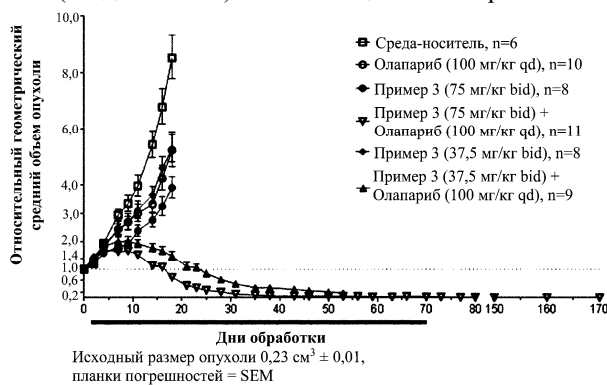
Фиг. 3

Термограмма DSC для формы А соединения В



Фиг. 4

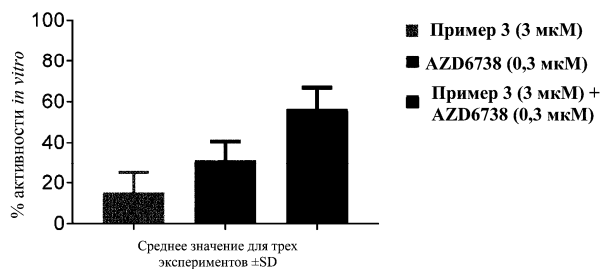
Подавление роста опухоли в мышинной модели с ксенотрансплантатом с помощью примера 3 (соединения А) в комбинации с олапарибом



Фиг. 5

Активность *in vitro* примера 3 (соединения А) в комбинации с AZD6738, ингибитором ATR

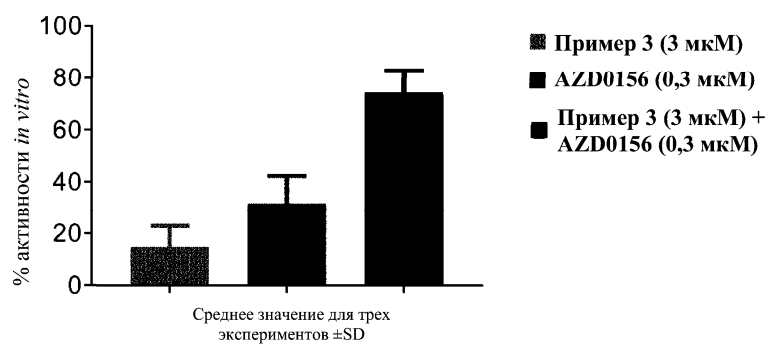
Ингибитор DNA-РК в комбинации с ингибитором ATR



Фиг. 6

Активность *in vitro* примера 3 (соединения А) в комбинации с AZD0156, ингибитором АТМ

**Ингибитор DNA-РК в комбинации с
ингибитором АТМ**



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2