

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092441 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.21(22) Дата подачи заявки
2017.06.07

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SHP2

(31) PCT/CN2016/085122

(32) 2016.06.07

(33) CN

(62) 201990001; 2017.06.07

(71) Заявитель:

ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
КО., ЛТД. (CN)

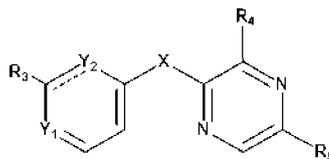
(72) Изобретатель:

Ма Цуньбо, Гао Паньян, Чу Цзе, У
Синьпин, Вэнь Чуньвэй, Кан Ди, Бай
Цзиньлун, Пэй Сяоянь (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусматриваются определенные производные пиразина (формула I) в качестве ингибиторов SHP2, которые показаны в виде формулы I, их синтез и их применение для лечения SHP2-опосредованного нарушения. Более конкретно предусматриваются конденсированные гетероциклические производные, применимые в качестве ингибиторов SHP2, способы получения таких соединений и способы лечения SHP2-опосредованного нарушения.



I

A1

202092441

202092441

A1

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SHP2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к определенным новым производным пиразина (формула I) в качестве ингибиторов SHP2, которые показаны в виде формулы I, к их синтезу и их применению для лечения SHP2-опосредованного нарушения. Более конкретно настоящее изобретение направлено на конденсированные гетероциклические производные, применимые в качестве ингибиторов SHP2, на способы получения таких соединений и способы лечения SHP2-опосредованного нарушения.

Уровень техники изобретения

SHP2 (Src гомолог-2 фосфатазы) представляет собой нерецепторный белок - тирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, который содержит классический домен тирозинфосфатазы и два N-концевых домена, содержащих Src гомолог-2 (SH2) и C-концевой хвост. Два домена SH2 контролируют внутриклеточную локализацию и функциональную регуляцию SHP2. В своем неактивном состоянии N-концевой домен SH2 блокирует домен РТР, и это аутоингибирование ослабляется путем связывания доменов SH2 со специфическими сайтами фосфотирозина на рецепторах или связанных с рецептором адапторных белках. Стимуляция, например цитокинами или факторами роста, подвергает воздействию каталитический сайт, что приводит к ферментативной активации SHP2.

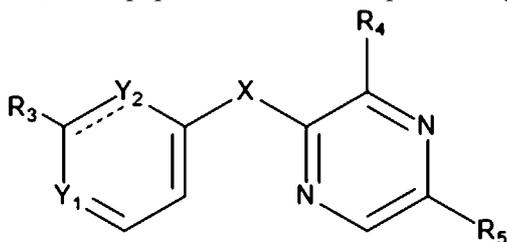
SHP2 широко экспрессируется и участвует во многих процессах клеточной передачи сигналов, таких как Ras-Erk, PI3K-Akt, Jak-Stat, Met, FGFR, EGFR, сигнальных путях рецепторов инсулина и NF-kB, в которых играет важную роль в пролиферации, дифференциации, поддержании клеточного цикла и миграции.

Гиперактивация каталитической активности SHP2, обусловленная зародышевой или соматической мутацией в PTPN11, была выявлена у пациентов с синдромом Нуна, синдромом LEOPARD, ювенильными миеломоноцитарными лейкозами, миелодиспластическим синдромом, В-клеточным острым лимфобластным лейкозом/лимфомой и острым миелоидным лейкозом. Кроме того, активирующие мутации PTPN11 были также обнаружены в солидных опухолях, таких как рак легкого, рак толстой кишки, меланома, нейробластома и гепатоцеллюлярная карцинома. Следовательно, присутствие активированного или белка SHP2 с повышенным уровнем экспрессии при раке у человека и других заболеваниях делает SHP2 превосходной мишенью для разработки новых методов терапии. Соединения по настоящему изобретению удовлетворяют потребность в малых молекулах для ингибирования активности SHP2.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям пиразина, применимым в качестве ингибиторов SHP2 и для лечения состояний, опосредованных SHP2. Соединения по настоящему изобретению имеют общую структуру, такую как

формула I, или фармацевтически приемлемую соль:



формула I,

и при этом

X отсутствует, представляет собой O, S, SO, S(O)₂, C(O), C(O)R₁₁, CR₁₁R₁₂ или -NR₁₁; и каждый R₁₁ и R₁₂ независимо представляет собой -H, галоген, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, карбонил, =O, оксо, карбоксил, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкокси или замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил;

Y₁ представляет собой N или CR₁;

Y₂ представляет собой N или CR₂;

каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкокси или замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил; или

R₁ объединен с R₃, или R₂ объединен с R₃ с образованием 5-10-членного гетероарила, 5-10-членного карбоциклического или 5-10-членного гетероциклического кольца, где каждая из кольцевых систем независимо необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NR₈R₉, -N₃, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкокси или C(O)R₈; или

R₃ представляет собой -H, галоген, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -NR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pNR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pR₈, -N(R₈)G_pR₈, -N(R₈)G_pNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qG_pR₈, -N(R₈)(C=O)_qG_pNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qG_p(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qG_p(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)G_q(C=O)_pR₈, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)G_p(C=O)_qNR₈R₉, C(O)_qR₈, C(O)OR₈, C(O)NH₂, C(O)NHR₈, C(O)NR₈R₉, C₁₋₆алкил, C₆₋₁₀арил, арилалкил, алкокси, гетероарил, гетероциклическое или карбоциклическое кольцо; при этом каждый из которых может быть необязательно замещен; и каждый p и q независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый G независимо представляет собой C₆₋₁₀арил, C₃₋₈карбоцикл или C₅₋₁₀гетероарил; и каждый из которых может быть необязательно замещен;

R₄ представляет собой -H, галоген, -CN, -OH, -NR₈R₉, -N₃, -NO₂, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил, C₅₋₁₈гетероцикл или C₅₋₁₈карбоцикл; где каждая из кольцевых систем независимо необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкокси, -NR₈R₉ или -CH₂NR₈R₉;

R₅ представляет собой -H, галоген, -CN, -OH, -NR₈R₉, -N₃, -NO₂, C₁₋₆алкил, C₁₋

6алкокси, С₆₋₁₀арил, С₆₋₁₀арилалкил, С₆₋₁₀гетероарил, С₅₋₁₈гетероцикл или С₅₋₁₈карбоцикл; и каждый из которых является независимо необязательно замещенным;

каждый R₈ и R₉ независимо представляет собой -H, галоген, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкокси, С₂₋₆алкенил, NH(С₁₋₆алкил), N(С₁₋₆алкил)₂, С₅₋₁₀гетероцикл или С₅₋₁₀карбоцикл; и каждый из которых может быть независимо необязательно замещен.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены несколько предпочтительных технических решений в отношении соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₁ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, замещенный или незамещенный С₁₋₃алкокси или замещенный или незамещенный С₁₋₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₁ представляет собой -H, -F, -Cl, -NH₂, метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; и каждый метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси независимо необязательно замещен галогеном, OH или NH₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₁ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, замещенный или незамещенный С₁₋₃алкокси или замещенный или незамещенный С₁₋₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₂ представляет собой -H, -F, -Cl, -NH₂, метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; и каждый метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси независимо необязательно замещен галогеном, OH или NH₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₃ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NO₂, -NR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pNR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pR₈, -N(R₈)G_pR₈, -N(R₈)G_pNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qG_pR₈, -N(R₈)(C=O)_qG_pNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qG_p(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qG_p(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈) (C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)G_p(C=O)_qNR₈R₉, C(O)_qR₈, C(O)OR₈, C(O)NH₂, C(O)NHR₈, C(O)NR₈R₉, С₁₋₆алкил или С₆₋₁₀арил; и каждый из которых может быть необязательно замещен галогеном, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, замещенным или незамещенным С₁₋₆алкилом или замещенным или незамещенным С₁₋₆алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₃ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pNR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pR₈, -N(R₈)G_pR₈, -N(R₈)G_pNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qG_pR₈, -N(R₈)(C=O)_qG_pNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qG_p(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qG_p(C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈) (C=O)_qNR₈R₉, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)G_p(C=O)_qR₈, -N(R₈)(C=O)_qN(R₈)G_p(C=O)_qNR₈R₉ или C(O)_qR₈, и каждый из которых может быть необязательно замещен -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, замещенным или незамещенным С₁₋₃алкилом или замещенным или незамещенным С₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₃ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pNR₈R₉, -N(R₈)(CH₂)_pR₈, -N(R₈)G_pR₈, -N(R₈)G_pNR₈R₉, -

$N(R_8)(C=O)_qR_8$, $-N(R_8)(C=O)_qNR_8R_9$, $-N(R_8)(C=O)_qG_pR_8$, $-N(R_8)(C=O)_qG_pNR_8R_9$, $-N(R_8)(C=O)_qG_p(C=O)_qR_8$, $-N(R_8)(C=O)_qG_p(C=O)_qNR_8R_9$, $-N(R_8)(C=O)_qN(R_8)(C=O)_qR_8$, $-N(R_8)(C=O)_qN(R_8)(C=O)_qNR_8R_9$, $(C=O)_qNR_8R_9$, $-N(R_8)(C=O)_qN(R_8)G_p(C=O)_pR_8$, $-N(R_8)(C=O)_qN(R_8)G_p(C=O)_qNR_8R_9$ или $C(O)_qR_8$, и каждый из которых может быть необязательно замещен -F, -Cl, -Br, -NH-метилом, -NH-этилом, -NH-пропилом, -NH-изопропилом, -NHOCN₃, -NHOCN₂CH₃, -NHCH₂OCH₃, -NHOCN₂CH₂CH₃, -NHCH₂OCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHOCN(CH₃)₂, -NHCH(OCH₃)₂, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; и каждый метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси независимо необязательно замещен -F, -Cl, -Br или -I.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый G независимо представляет собой 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил, 3-членный карбоцикл, 4-членный карбоцикл, 5-членный карбоцикл, 6-членный карбоцикл или 7-членный карбоцикл; и каждый из которых может быть необязательно замещен галогеном, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, замещенным или незамещенным C₁₋₆-алкилом или замещенным или незамещенным C₁₋₆-алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый G независимо представляет собой 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил, 3-членный карбоцикл, 4-членный карбоцикл, 5-членный карбоцикл или 6-членный карбоцикл; и каждый из которых может быть необязательно замещен -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, замещенным или незамещенным C₁₋₃-алкилом или замещенным или незамещенным C₁₋₃-алкокси.

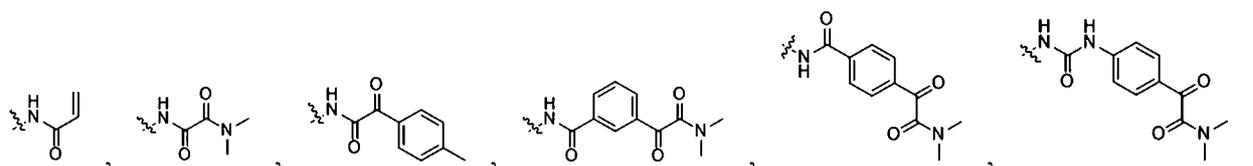
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый G независимо представляет собой фенил, и который может быть необязательно замещен -F, -Cl, -OH, -NH₂, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; и каждый метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси независимо необязательно замещен -F, -Cl, -Br или -I.

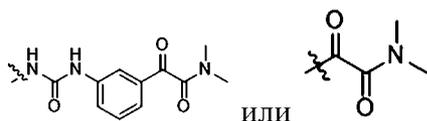
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый G независимо представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил или 8-членный гетероарил; и каждый из которых содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, и может быть необязательно замещен галогеном, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, замещенным или незамещенным C₁₋₆-алкилом или замещенным или незамещенным C₁₋₆-алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) q равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₃ представляет собой -NH₂,





В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R_1 объединен с R_3 , или R_2 объединен с R_3 с образованием 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклического кольца, где каждая из кольцевых систем необязательно замещена галогеном, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, карбонилем, $=O$, оксо, замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, замещенным или незамещенным C_{1-6} алкокси или $C(O)R_8$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R_1 объединен с R_3 , или R_2 объединен с R_3 с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 7-членного гетероциклического кольца или 8-членного гетероциклического кольца; где каждая из кольцевых систем содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, карбонилем, $=O$, оксо, замещенным или незамещенным C_{1-3} алкилом, замещенным или незамещенным C_{1-3} алкокси или $C(O)R_8$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R_1 объединен с R_3 с образованием 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклического кольца; где каждая из кольцевых систем необязательно замещена галогеном, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, карбонилем, $=O$, оксо, замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, замещенным или незамещенным C_{1-6} алкокси или $C(O)R_8$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R_1 объединен с R_3 с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 7-членного гетероциклического кольца или 8-членного гетероциклического кольца; где каждая из кольцевых систем содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, карбонилем, $=O$, оксо, замещенным или незамещенным C_{1-3} алкилом, замещенным или незамещенным C_{1-3} алкокси или $C(O)R_8$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R_1 объединен с R_3 с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 5-членного гетероциклического кольца или 6-членного гетероциклического кольца, где каждая из кольцевых систем содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ -метилом, $-NH$ -этилом, $-NH$ -пропилом, $-NH$ -изопропилом, $-NHOCN_3$, карбонилем, $=O$, оксо, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, CHF_2 , CH_2F , CF_3 или $C(O)R_8$; и каждый метил, этил, пропил, изопропил, метокси, CHF_2 , CH_2F или $C(O)R_8$ независимо необязательно замещен $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R_2 объединен с R_3 с образованием 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклического кольца;

где каждая из кольцевых систем необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NH₂, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкокси или C(O)R₈.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₂ объединен с R₃ с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 7-членного гетероциклического кольца или 8-членного гетероциклического кольца; где каждая из кольцевых систем содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкокси или C(O)R₈.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₄ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NR₈R₉, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкокси, C₅₋₁₈гетероцикл или C₅₋₁₀карбоцикл, где каждая из кольцевых систем необязательно замещена -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом, -NH-C₁₋₆алкилом, -NH-C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкилен-NH₂ или -C₁₋₆алкилен-NH-C₁₋₆алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₄ представляет собой H, -F, -Cl, -CN, -OH, -NH₂, замещенный или незамещенный C₁₋₃алкил, замещенный или незамещенный C₁₋₃алкокси, 5-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O, 6-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O, 5-членный карбоцикл или 6-членный карбоцикл; где каждая из кольцевых систем необязательно замещена -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₃алкилом, -NH-C₁₋₃алкокси, -C₁₋₃алкилен-NH₂ или -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₄ представляет собой -Cl, -NH₂, метил или пиперидинил, где пиперидинил необязательно замещен метилом, -NH₂ или -CH₂NH₂.

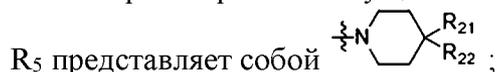
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₅ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NR₈R₉, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₆₋₉арил, C₆₋₉арилалкил, C₆₋₉гетероарил, C₆₋₁₇гетероцикл или C₆₋₁₇карбоцикл, где каждый из которых независимо необязательно замещен галогеном, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -NH₂, карбонилем, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкокси, замещенным или незамещенным (CH₂)_kNR₈R₉, замещенным или незамещенным (CH₂)_kNHC(O)OR₈ или C(O)R₈; и k равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) C₆₋₉гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, и C₆₋₉гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил или 9-членный гетероарил; C₆₋₁₇гетероцикл содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, выбранных из N, O,

или S, и C₆₋₁₇гетероцикл представляет собой 6-членный гетероцикл, 7-членный гетероцикл, 8-членный гетероцикл, 9-членный гетероцикл, 10-членный гетероцикл, 11-членный гетероцикл, 12-членный гетероцикл, 13-членный гетероцикл, 14-членный гетероцикл, 15-членный гетероцикл, 16-членный гетероцикл или 17-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₅ представляет собой -F, -Cl, -Br, -NR₈R₉, метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил, 9-членный арил, 6-членный арилалкил, 7-членный арилалкил, 8-членный арилалкил, 9-членный арилалкил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, 7-членный гетероцикл, 8-членный гетероцикл, 9-членный гетероцикл, 10-членный гетероцикл, 11-членный гетероцикл, 12-членный гетероцикл, 13-членный гетероцикл, 14-членный гетероцикл, 15-членный гетероцикл, 16-членный гетероцикл, 6-членный карбоцикл, 7-членный карбоцикл, 8-членный карбоцикл, 9-членный карбоцикл, 10-членный карбоцикл, 11-членный карбоцикл, 12-членный карбоцикл, 13-членный карбоцикл, 14-членный карбоцикл, 15-членный карбоцикл или 16-членный карбоцикл; и каждый гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и каждый гетероцикл содержит 1, 2, 3, или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S; где каждый из которых независимо необязательно замещен -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, карбонил, =O, оксо, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкилом, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкокси, замещенным или незамещенным (CH₂)_kNR₈R₉, замещенным или незамещенным (CH₂)_kNHC(O)OR₈ или замещенным или незамещенным C(O)R₈; и k равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I):



каждый R₂₁ и R₂₂ независимо представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, -NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкил, -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂, -NHВос или -CH₂NHВос;

или R₂₁ и R₂₂ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-10-членный гетероарил, 5-10-членное карбоциклическое или 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где каждая из кольцевых систем необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, карбонил, =O, оксо, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкилом, -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂, -NHВос, -CH₂NHВос; -NH₂, C₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₂₁ и R₂₂ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 10-членный гетероарил, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 7-членное гетероциклическое кольцо, 8-членное гетероциклическое кольцо, 9-членное гетероциклическое кольцо или 10-членное гетероциклическое кольцо; где каждая

из кольцевых систем содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и независимо необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, карбонилем, =O, оксо, -NH₂, C₁-залкокси или C₁-залкилом.

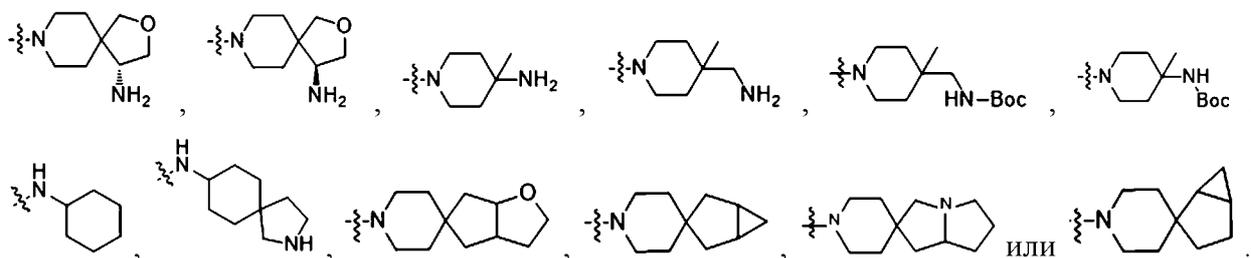
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) X представляет собой O, S или отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y₁ представляет собой N, и Y₂ представляет собой CR₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y₂ представляет собой N, и Y₁ представляет собой CR₁.

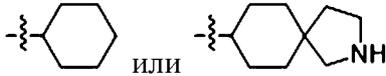
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₄ представляет собой -NH₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R₅ представляет собой -NH₂,



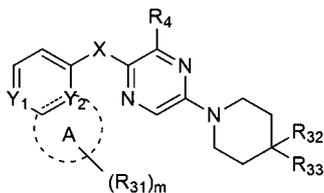
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый R₈ и R₉ независимо представляет собой -H, галоген, CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -C₁₋₆алкилен-NH₂, -C₁₋₆алкилен-NH-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкилен-N(C₁₋₆алкил)₂, -NHБос, -CH₂NHБос; -NH-C₁₋₆алкил, -N(C₁₋₆алкил)₂, -NH-C₁₋₆алкокси, -N(C₁₋₆алкокси)₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₅₋₁₀гетероцикл или C₅₋₁₀карбоцикл; каждый из которых может быть необязательно замещен.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый R₈ и R₉ независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкил, -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂, -NHБос, -CH₂NHБос; -NH-C₁₋₃алкил, -N(C₁₋₃алкил)₂, -NH-C₁₋₃алкокси, -N(C₁₋₃алкокси)₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₃алкокси, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл, 7-членный гетероцикл, 8-членный гетероцикл, 9-членный гетероцикл, 10-членный гетероцикл, 5-членный карбоцикл, 6-членный карбоцикл, 7-членный карбоцикл, 8-членный карбоцикл, 9-членный карбоцикл или 10-членный карбоцикл; и каждый из которых может быть независимо необязательно замещен галогеном, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, -C₁₋₆алкилен-NH₂, -C₁₋₆алкилен-NH-C₁₋₆алкилом, -C₁₋₆алкилен-N(C₁₋₆алкил)₂, -NHБос, -CH₂NHБос; -NH-C₁₋₆алкилом, -N(C₁₋₆алкил)₂, -NH-C₁₋₆алкокси, -N(C₁₋₆алкокси)₂, замещенным или незамещенным C₁₋₆алкилом или замещенным или незамещенным C₁₋₆алкокси; и каждый гетероцикл содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый R₈ и R₉ независимо представляет собой -H, метил, трет-бутил, -CH=CH₂, N(CH₃)₂, 

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) соединение характеризуется

формулой II:



II,

и при этом

X отсутствует или представляет собой S;

Y₁ представляет собой N или CR₂₅;

Y₂ представляет собой N или C;

R₂₅ представляет собой H, галоген, C₁-алкил, C₁-алкокси, C₂-алкинил или C₂-алкинил;

кольцо  представляет собой 5-8 членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S, 5-8-членное карбоциклическое или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R₃₁ представляет собой -H, галоген, -OH, -NH₂, -(C=O)C₁-алкил, -CN, -NO₂, карбонил, =O, оксо, карбоксил, -C₁-алкилен-NH₂, -C₁-алкилен-NH-C₁-алкил, -C₁-алкилен-N(C₁-алкил)₂, -NHВос, -CH₂NHВос; -NH-C₁-алкил, -N(C₁-алкил)₂, -NH-C₁-алкокси, -N(C₁-алкокси)₂, замещенный или незамещенный C₁-алкил или замещенный или незамещенный C₁-алкокси;

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

R₄ представляет собой -H, галоген, -NH₂, замещенный или незамещенный C₁-алкокси или замещенный или незамещенный C₁-алкил;

каждый R₃₂ и R₃₃ независимо представляет собой -H, галоген, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C₁-алкилен-NH₂, -C₁-алкилен-NH-C₁-алкил, -C₁-алкилен-N(C₁-алкил)₂, -NHВос, -CH₂NHВос; -NH-C₁-алкил, -N(C₁-алкил)₂, -NH-C₁-алкокси, -N(C₁-алкокси)₂, замещенный или незамещенный C₁-алкил или замещенный или незамещенный C₁-алкокси;

или R₃₂ и R₃₃ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-8-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где каждая из кольцевых систем необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NH₂, карбонил, =O, оксо, -CH₂NH₂, -C₁-алкилен-NH₂, -C₁-алкилен-NH-C₁-алкилом, -C₁-алкилен-N(C₁-алкил)₂, -NHВос, -CH₂NHВос; -NH-C₁-алкилом, -N(C₁-алкил)₂, -NH-C₁-алкокси, -N(C₁-алкокси)₂, замещенным или незамещенным C₁-алкилом или замещенным или незамещенным C₁-алкокси.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает несколько предпочтительных технических решений в отношении соединения формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) кольцо  представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 7-членное гетероциклическое кольцо, 5-членный карбоцикл, 6-членный карбоцикл, 7-членный карбоцикл или 8-членный карбоцикл; и каждая из кольцевых систем содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) кольцо  представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O, 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O, или 5-членный карбоцикл.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R₃₁ представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, карбонил, =O, оксо, -(CO)C₁₋₃алкил, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -NHВос, -CH₂NHВос, -NH-C₁₋₃алкил, -N(C₁₋₃алкил)₂, замещенный или незамещенный C₁₋₃алкил или замещенный или незамещенный C₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R₃₁ представляет собой -F, -COCH₃, карбонил, =O, оксо, -CH₃ или -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R₃₂ и R₃₃ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо или 7-членное гетероциклическое кольцо; где каждая из кольцевых систем содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NH₂, карбонил, =O, оксо, -CH₂NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкилом, -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂, -NHВос, -CH₂NHВос; -NH-C₁₋₃алкилом, -N(C₁₋₃алкил)₂, -NH-C₁₋₃алкокси, -N(C₁₋₃алкокси)₂, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкилом или замещенным или незамещенным C₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R₃₂ и R₃₃ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо; 6-членное гетероциклическое кольцо или 7-членное гетероциклическое кольцо; где каждая из кольцевых систем содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O или N, и необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NH₂, карбонил, =O, оксо, карбоксил, -N₃, -NO₂, C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R₃₂ и R₃₃ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо; и гетероциклическое кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из O или N, и необязательно замещенный -F, -Cl, -OH, -NH₂, карбонил, =O, оксо, метилом или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) каждый R₃₂ и R₃₃ независимо

представляет собой $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHВос}$ или метил.

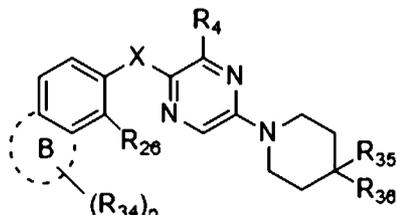
В некоторых вариантах осуществления формулы (II) Y_1 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) Y_2 представляет собой C.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) представляет собой -H или -Cl.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) R_4 представляет собой $-\text{NH}_2$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) соединение характеризуется формулой III:



III,

и при этом

X отсутствует или представляет собой S;

R_{26} представляет собой -H, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} -алкил или замещенный или незамещенный C_{1-3} -алкокси;

кольцо B представляет собой 5-8-членный гетероарил или 5-8-членное гетероциклическое кольцо; и каждая кольцевая система независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R_{34} представляет собой -H, галоген, -OH, $-\text{NR}_{35}\text{R}_{36}$, -CN, $-\text{NO}_2$, карбонил, =O, оксо, замещенный или незамещенный C_{1-3} -алкил или замещенный или незамещенный C_{1-3} -алкокси;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

R_4 представляет собой -H, галоген, $-\text{NH}_2$, замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкокси или замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил;

каждый R_{35} и R_{36} независимо представляет собой -H, галоген, -OH, $-\text{NH}_2$, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, замещенный или незамещенный C_{1-3} -алкил или замещенный или незамещенный C_{1-3} -алкокси;

или R_{35} и R_{36} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-8-членный гетероарил или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, где каждая из кольцевых систем независимо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, $-\text{NH}_2$, карбонилем, =O, оксо, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- NH_2 , $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен-NH- C_{1-3} -алкилом, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -алкил) $_2$, -NHВос, $-\text{CH}_2\text{NHВос}$, -NH- C_{1-3} -алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -алкил) $_2$, -NH C_{1-3} -алкокси, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -алкокси) $_2$, замещенным или незамещенным C_{1-3} -алкилом или замещенным или незамещенным C_{1-3} -алкокси.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает несколько предпочтительных технических решений в отношении соединения формулы (III).

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) кольцо  представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо или 7-членное гетероциклическое кольцо; и каждая из кольцевых систем независимо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) кольцо  представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо или 6-членное гетероциклическое кольцо; и каждая из кольцевых систем независимо содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₃₅ и R₃₆ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо или 7-членное гетероциклическое кольцо; где каждая из кольцевых систем независимо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NH₂, карбонилем, =O, оксо, -CH₂NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкилом, -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂, -NHВос, -CH₂NHВос; -NH-C₁₋₃алкилом, -N(C₁₋₃алкил)₂, -NHC₁₋₃алкокси, -N(C₁₋₃алкокси)₂, замещенным или незамещенным C₁₋₃алкилом или замещенным или незамещенным C₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₃₅ и R₃₆ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо; 6-членное гетероциклическое кольцо или 7-членное гетероциклическое кольцо; где каждая из кольцевых систем независимо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O или N, и необязательно замещена галогеном, -CN, -OH, -NH₂, карбонилем, =O, оксо, карбоксилем, -N₃, -NO₂, C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₃₅ и R₃₆ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо; где кольцевая система содержит 1 гетероатом, независимо выбранный из O или N, и необязательно замещенный -F, -Cl, -OH, -NH₂, карбонилем, =O, оксо, метилом или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₂₆ представляет собой -H или -Cl

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₄ представляет собой -NH₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R₃₄ представляет собой -F, -COCH₃, карбонил, =O, оксо, -CH₃ или -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил независимо представляет собой C₁₋

6алкил или C₁₋₆алкил, замещенный галогеном, -OH, -CN, NH₂, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, -C₁₋₆алкилен-NH₂, -C₁₋₆алкилен-NH-C₁₋₆алкилом или -C₁₋₆алкилен-N(C₁₋₆алкил)₂; каждый замещенный или незамещенный C₁₋₆алкокси независимо представляет собой C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкокси, замещенный галогеном, -OH, -CN, NH₂, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, -C₁₋₆алкилен-NH₂, -C₁₋₆алкилен-NH-C₁₋₃алкилом или -C₁₋₆алкилен-N(C₁₋₆алкил)₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый замещенный или незамещенный C₁₋₃алкил независимо представляет собой C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкил, замещенный галогеном, -OH, -CN, NH₂, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкилом или -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂; каждый замещенный или незамещенный C₁₋₃алкокси независимо представляет собой C₁₋₃алкокси или C₁₋₃алкокси, замещенный галогеном, -OH, -CN, NH₂, -NO₂, карбонилем, =O, оксо, -C₁₋₃алкилен-NH₂, -C₁₋₃алкилен-NH-C₁₋₃алкилом или -C₁₋₃алкилен-N(C₁₋₃алкил)₂.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый C₁₋₆алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, неопентил, изопентил, циклопентил, н-гексил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый C₁₋₃алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил.

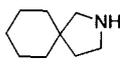
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый C₁₋₃алкокси независимо представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или циклопропилокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый C₂₋₃алкенил независимо представляет собой -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ или -CH=CH-CN₃.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый C₂₋₃алкинил независимо представляет собой -C≡CH, -CH₂-C≡CH или -C≡C-CN₃.

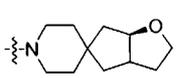
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждый галоген независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

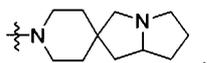
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) каждая гетероциклическая группа и каждая карбоциклическая группа включает одно кольцо, спиральное кольцо, мостиковое кольцо, конденсированное кольцо и все различные комбинации спирального кольца, мостикового кольца и/или конденсированного кольца.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (II) или формулы (III) указанное одно кольцо включает указанное спиральное кольцо, включает ,



; и указанные различные комбинации спирального кольца, мостикового кольца

и/или конденсированного кольца включают , , ,



В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены несколько предпочтительных технических решений в отношении соединения формулы (I) или формулы (II), при этом соединение представляет собой

- 1) (S)-N1-(3-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N2,N2-диметилноксаламида гидрохлорид;
- 2) N¹-(4-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиперидин-2-ил)-N²,N²-диметилноксаламид;
- 3) N-(3-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид;
- 4) 6-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;
- 5) 6-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;
- 6) 5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-N2-(2-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2,6-диамин;
- 7) (S)-1-(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этанон;
- 8) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-2-он;
- 9) 4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)индолин-2-он;
- 10) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифтор-1H-пирроло[2,3-b]пиперидин-2(3H)-он;
- 11) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифтор-1-метилиндолин-2-он;
- 12) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)индолин-2,3-диона гидрохлорид;
- 13) 1-(4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он;
- 14) 4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)индолин-2,3-дион;
- 15) 5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-амин;
- 16) N¹-(4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиперидин-2-ил)-N2,N2-диметилноксаламид;
- 17) трет-бутил ((1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамат;
- 18) (S)-N1-(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-N²,N²-диметилноксаламид;

19) (S)-N¹-(3-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N²,N²-диметилноксаламид;

20) N¹-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N²,N²-диметилноксаламид;

21) N-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид;

22) 2-(3-(3-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)уреидо)фенил)-N, N-диметил-2-оксоацетамид;

23) 2-(4-(3-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)уреидо)фенил)-N, N-диметил-2-оксоацетамид;

24) 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)тио)пиразин-2-амин;

25) трет-бутил (1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;

26) трет-бутил (1-(5-((2-акриламидо-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-аминопиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;

27) трет-бутил (1-(6-амино-5-((3-хлор-2-(2-(диметиламино)-2-оксоацетамидо)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;

28) трет-бутил (1-(6-амино-5-((2-хлор-3-(2-(диметиламино)-2-оксоацетамидо)фенил)тио)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;

29) N¹-(3-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N²,N²-диметилноксаламид;

30) трет-бутил (1-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;

31) N-(3-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-2-оксо-2-(п-толил)ацетамид;

32) трет-бутил (1-(5-((3-акриламидо-2-хлорфенил)тио)-6-аминопиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;

33) 6-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;

34) N-(4-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид;

35) N-(4-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид;

36) N-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид;

37) 5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-N²-циклогексилпиразин-2,6-диамин;-
3062-B

38) (S)-8-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-6-аминопиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

39) (S)-8-(6-амино-5-((3,3-диметилиндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

40) (S)-8-(6-амино-5-((3-фтор-1H-индол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

41) 5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-N2-(4-(аминометил)-4-

метилциклогексил)пиразин-2,6-диамин;

42) (S)-8-(5-((1H-индол-4-ил)тио)-6-аминопиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

43) (S)-1-(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-1H-индол-1-ил)этанон;

44) 5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-N2-(4-амино-4-

метилциклогексил)пиразин-2,6-диамин;

45) (S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;

46) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-1,3,3-триметилиндолин-2-он;

47) (4S)-8-(6-амино-5-((3-фториндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

48) 1-(4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-3-фтор-3-метилиндолин-1-ил)этанон;

49) (S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифториндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

50) 1-(4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-

метилиндолин-1-ил)этанон;

51) (S)-8-(6-амино-5-((8-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-

ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

52) (4S)-8-(6-амино-5-((8-хлор-4-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-

ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

53) (S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифтор-1-метилиндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-

8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

54) (S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-3,3-дифториндолин-2-он;

55) 4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

ил)тио)-3-фториндолин-2-он;

56) (S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-

2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

57) (S)-8-(6-амино-5-((4,4-дифторхроман-5-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин;

58) 4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-

- ил)тио)-3-фтор-1-метил-3-(трифторметил)индолин-2-он;
- 59) (S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-7-хлориндолин-2-он;
- 60) (S)-8-(6-амино-5-((5-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 61) (S)-7-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;
- 62) (S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-5-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;
- 63) (S)-2-(3-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N, N-диметил-2-оксоацетамид;
- 64) 4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он;
- 65) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;
- 66) (S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-1,3-диметил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;
- 67) (S)-8-(6-амино-5-((2,2-дифтор-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 68) (S)-8-(6-амино-5-((2,2-дифтор-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 69) (4S)-8-(6-амино-5-((1-амино-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 70) (S)-5-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он;
- 71) (S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифтор-2-метил-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-5-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 72) (S)-1-(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)индолин-1-ил)этанон;
- 73) 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин;
- 74) 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-2-амин;
- 75) 1'-амино-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)тетрагидроспиро[пиперидине-4,2'-пирролизин]-3'(1'H)-он;
- 76) 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-3-амин.

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В

композиции указанное соединение находится в доле по весу относительно указанного вспомогательного вещества в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 любой одной из формулы (I), формулы (II) или формулы (III).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, для получения лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления полученный таким образом лекарственный препарат можно использовать для лечения или предупреждения рака, метастазирования рака, сердечно-сосудистого заболевания, иммунологического нарушения или офтальмологического нарушения.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, для получения лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления полученный таким образом лекарственный препарат можно использовать для лечения или предупреждения рака, метастазирования рака, сердечно-сосудистого заболевания, иммунологического нарушения или офтальмологического нарушения.

В данном документе описано по меньшей мере одно соединение для применения, которое предназначено для применения в лечении рака, в предупреждении метастазирования рака или в лечении сердечно-сосудистого заболевания, иммунологического нарушения или офтальмологического нарушения.

Применение по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в качестве ингибитора SHP2.

Способ лечения пациента, у которого имеется состояние, опосредованное активностью SHP2, при этом указанный способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления состояние, опосредованное активностью SHP2, представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления состояние, опосредованное активностью SHP2, представляет собой синдром Нунан, синдром LEOPARD, ювенильные миеломоноцитарные лейкозы, рак печени, нейробластому, меланому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, острый миелоидный лейкоз, рак молочной железы, рак пищевода, рак легкого, рак толстой кишки, рак головы, карциному желудка, нейробластому, анапластическую крупноклеточную лимфому и глиобластому.

В данном документе описано по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В данном документе описано по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из синдрома Нунан,

синдрома LEOPARD, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, рака печени, нейробластомы, меланомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, рака пищевода, рака легкого, рака толстой кишки, рака головы, карциномы желудка, нейробластомы, анапластической крупноклеточной лимфомы и глиобластомы у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные галогенные группы включают F, Cl и Br. Термины «галоген-С₁₋₆алкил», «галоген-С₂₋₆алкенил», «галоген-С₂₋₆алкинил» и «галоген-С₁₋₆алкокси» означают С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил, С₂₋₆алкинил или С₁₋₆алкокси, в которых один или более (в частности, 1-3) атомов водорода заменены атомами галогена, d в частности атомом фтора или хлора. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются фтор-С₁₋₆алкил, фтор-С₂₋₆алкенил, фтор-С₂₋₆алкинил и фтор-С₁₋₆алкоксигруппы, в частности фтор-С₁₋₃алкил, например, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃ и фтор-С₁₋₃алкоксигруппы, например, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ или OCH₂CF₃, и в особенности CF₃, OCF₃ и OCHF₂.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «алкил» включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы с прямым, разветвленным или циклическим фрагментами. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил. Аналогичным образом С₁₋₈, как, например С₁₋₈алкил, определен для идентификации группы, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

Термин «алкилен» означает бифункциональную группу, полученную путем удаления атома водорода из алкильной группы, которая определена выше. Например, метилен (т. е. -CH₂-), этилен (т. е. -CH₂-CH₂- или -CH(CH₃)-) и пропилен (т. е. -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)- или -CH₂-CH(CH₃)-).

Алкенильная и алкинильная группы включают прямую, разветвленную цепи или циклические алкены и алкины. Аналогичным образом «С₂₋₈алкенил» и «С₂₋₈алкинил» означают алкенильный или алкинильный радикалы, содержащие 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

Алкоксирадикалы представляют собой кислородсодержащие эфиры, образованные из ранее описанных алкильных групп с прямой или разветвленной цепью.

Если не указано иное, то термин «арил», используемый в данном документе, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей атомы углеродного кольца. Предпочтительными арилами являются моноциклические или бициклические 6-10-членные ароматические кольцевые системы.

Предпочтительными арилами являются фенил и нафтил. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Если не указано иное, то термин «гетероцикл», используемый в данном документе, относится к незамещенной и замещенной моно- или полициклической неароматической кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и S, в том числе N-оксиды, оксиды серы и диоксиды. Предпочтительно кольцо является трех - восьмичленным, и является либо полностью насыщенным, либо характеризуется одной или более степенями ненасыщенности. В настоящее определение включены несколько степеней замещения, предпочтительно одна, две или три.

Примеры таких гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинилсульфоксид, тиаморфолинсульфон и оксадиазолил.

Если не указано иное, то термин «гетероарил», используемый в данном документе, означает ароматическую кольцевую систему, содержащую атом(атомы) углерода и по меньшей мере один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим или полициклическим, замещенным или незамещенным. Моноциклическая гетероарильная группа может содержать от 1 до 4 гетероатомов в кольце, тогда как полициклический гетероарил может содержать от 1 до 10 гетероатомов. Полициклическое гетероарильное кольцо может содержать конденсированное, спиро- или мостиковое кольцевое соединение, например, бициклический гетероарил представляет собой полициклический гетероарил. Бициклические гетероарильные кольца могут содержать от 8 до 12 атомов-членов. Моноциклические гетероарильные кольца могут содержать от 5 до 8 атомов-членов (углероды и гетероатомы). Примеры гетероарильных групп включают без ограничения тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолиладенинил, хинолинил или изохинолинил.

Термин «циклоалкил» относится к замещенному или незамещенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому неароматическому насыщенному кольцу, которое необязательно включает алкиленовый линкер, посредством которого может быть присоединен циклоалкил. Типичные «циклоалкильные» группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. д.

Термин «карбонил, =O или оксо» относится к группе C(O).

Каждый раз, когда термин «алкил» или «арил» или любой из их префиксных корней встречается в названии заместителя (например, аралкил или диалкиламино), его следует интерпретировать как включающий те ограничения, которые приведены выше для

«алкила» и «арила». Обозначенные числа атомов углерода (например, C₁₋₆) следует независимо относить к числу атомов углерода в алкильном фрагменте или к алкильной части более крупного заместителя, в котором алкил появляется в качестве его корня префикса.

Термин «композиция», используемый в данном документе, предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который непосредственно или опосредованно получают из комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, а также способы получения соединений по настоящему изобретению, также являются частью настоящего изобретения. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов и, собственно, предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т. е. гидраты) или с обычными органическими растворителями, и такие сольваты также должны быть включены в объем данного изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут также присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. В случае применения в медицине соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно принимает форму, в которой азотистое основание протонировано неорганической или органической кислотой. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, перхлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксипансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахаринную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, но не ограничиваются ими, алюминевые, кальциевые, хлорпрокаиновые, холиновые, диэтаноламиновые, этилендиаминовые, литиевые, магниевые, калиевые, натриевые и цинковые соли.

В объем настоящего изобретения входят пролекарства соединений по настоящему изобретению. Как правило, такие пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин «введение» должен охватывать лечение различных описанных нарушений с помощью конкретно раскрытого соединения или соединения, которое специально не раскрыто, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Обычные процедуры отбора и получения

подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Предполагается, что определение любого заместителя или переменного значения в определенном месте в молекуле не зависит от его определений в другом месте в этой молекуле. Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы с помощью методик, известных из уровня техники, а также с помощью тех способов, которые изложены в данном документе далее.

Настоящее изобретение включает описанные соединения, которые могут содержать один или более асимметричных центров, и таким образом могут давать диастереоизомеры и оптические изомеры. Настоящее изобретение включает все возможные такие диастереоизомеры, а также их рацемические смеси, их практически чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

Приведенная выше формула I показана без определенной стереохимии в конкретных положениях. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. В ходе процедур синтеза, используемых для получения таких соединений, или при использовании процедур рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области техники, продукты таких процедур могут представлять собой смесь стереоизомеров.

В том случае, если существует таутомер соединения формулы (I), настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, за исключением тех случаев, если специально не указано иное.

В том случае, если соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, конкретно не ограничен при условии, что растворитель является фармацевтически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон или им подобные.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. В том случае, если соединение по настоящему изобретению является кислотным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, в том числе неорганических оснований и органических оснований. В том случае, если соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, в том числе неорганических и органических кислот. Поскольку соединения формулы (I) предназначены для фармацевтического применения, то они предпочтительно

обеспечиваются в практически чистой форме, например, с чистотой, составляющей по меньшей мере 60%, более предпочтительно, по меньшей мере 75%, особенно по меньшей мере 98% (% относятся к весу по отношению к весу основы).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, представленное формулой I (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты или вспомогательные средства. Композиции предусматривают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного) введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, а также от природы и тяжести состояний, при которых вводят активный ингредиент. Фармацевтические композиции для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и получены с помощью любого из способов, хорошо известных в области фармации.

На практике соединения, представленные формулой I, или их пролекарство, или метаболит, или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно комбинировать в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических составов. Носитель может принимать самые разнообразные формы, в зависимости от формы препарата, требуемого для введения, например перорального или парентерального (в том числе внутривенного). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде отдельных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора, в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводной жидкости, в виде эмульсии типа «масло-в-воде» или в виде эмульсии типа «вода-в-масле». В дополнение к вышеизложенным обычным лекарственным формам соединения, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть введены с помощью средств контролируемого высвобождения и/или устройств для доставки. Композиции могут быть получены с помощью любого из фармацевтических способов. Как правило, такие способы включают стадию приведения в ассоциацию активного ингредиента с носителем, в который включены один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и первым, и вторым. Затем продукту с целью удобства можно придать требуемую форму.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы I. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые

соли также могут быть включены в фармацевтические композиции в комбинации с одним или более из других терапевтически активных соединений.

Используемый фармацевтический носитель может представлять собой, например, твердое вещество, жидкость или газ. Примеры твердых носителей включают лактозу, сульфат кальция, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. Примеры газообразных носителей включают диоксид углерода и азот. В получении композиций для пероральной лекарственной формы можно применять любые подходящие фармацевтические среды. Для получения жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, эликсиры и растворы, можно использовать, например, воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические средства, консерванты, красящие средства и им подобные; тогда как для получения твердых препаратов для перорального введения, таких как порошки, капсулы и таблетки, можно использовать носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазочные вещества, связующие вещества, разрыхлители и им подобные. Из-за легкости их введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными дозированными единицами, в случае которых используют твердые фармацевтические носители. Необязательно таблетки могут быть покрыты с помощью стандартных водных или неводных методик.

Таблетка, содержащая композицию по настоящему изобретению, может быть получена прессованием или формованием, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами или вспомогательными средствами. Прессованные таблетки могут быть получены с помощью прессования в подходящем аппарате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазочным веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим средством. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5 г активного ингредиента, а каждая облатка или капсула предпочтительно содержит от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5 г активного ингредиента. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 г активного средства, составленного с соответствующим и подходящим количеством материала носителя, которое может варьироваться от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов от общей композиции. Стандартные лекарственные формы обычно будут содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 г активного ингредиента, как правило, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, могут быть получены в виде растворов или суспензий активных

соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, например такое, как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, может быть включен консервант для предупреждения роста вредных микроорганизмов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть в форме стерильных порошков для экстемпорального приготовления таких стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях конечная инъекционная форма должна быть стерильной и должна быть эффективно текучей для возможности легкого перемещения через шприц. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях изготовления и хранения; таким образом, предпочтительно они должны быть защищены от контаминирующего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или им подобные. Кроме того, композиции могут быть в форме, подходящей для использования в трансдермальных устройствах. Эти составы могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой I по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли с помощью стандартных способов обработки. Крем или мазь, в качестве примера, получают путем смешивания гидрофильного материала и воды вместе с от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 10 вес. % соединения с получением крема или мази, обладающих требуемой консистенцией.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительно, чтобы смесь образовывала суппозитории, содержащие однократную дозу. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области. Суппозитории могут быть легко получены путем начального смешивания композиции с размягченным(размягченными) или расплавленным(расплавленными) носителем(носителями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам-носителям вышеописанные фармацевтические составы могут включать, если это необходимо, один или более дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, вкусоароматические средства, связующие вещества, поверхностно-активные средства, загустители, смазочные вещества, консерванты (в том числе антиоксиданты) и им подобные. Кроме того, для придания составу изотоничности с кровью предполагаемого реципиента могут быть включены другие вспомогательные средства. Композиции,

содержащие соединение, описанное формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть получены в форме порошка или жидкого концентрата.

Как правило, уровни дозировки, составляющие где-то от приблизительно 0,01 до приблизительно 150 мг/кг веса тела в сутки, применимы в лечении вышеуказанных состояний или, как альтернатива, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 7 г на пациента в сутки. Например, воспаление, рак, псориаз, аллергия/астма, заболевание и состояния иммунной системы, заболевание и состояния центральной нервной системы (ЦНС) можно эффективно лечить путем введения от приблизительно 0,01 до 50 мг соединения на килограмм веса тела в сутки или, как альтернатива, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 3,5 г на пациента в сутки.

Однако ясно, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, включающих возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственного средства и тяжесть конкретного заболевания, подвергаемого терапии.

Эти и другие аспекты станут очевидными из следующего письменного описания настоящего изобретения.

Примеры

Следующие примеры представлены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все части и доли в процентах приведены по весу, а все значения температур в градусах Цельсия, если четко не указано иное. В данных примерах использовали следующие аббревиатуры:

DAST: трифторид диэтиламиносеры;

DCM: дихлорметан;

DIEA: N, N-диизопропилэтиламин;

DMF: N, N-диметилформамид;

DMSO: диметилсульфоксид;

EA: этилацетат;

EtOH: этанол;

NMP: N-метил-2-пирролидон;

TEA: триэтиламин;

THF: тетрагидрофуран;

TFA: трифторуксусная кислота;

ксантфос: диметилбисдифенилфосфиноксантен;

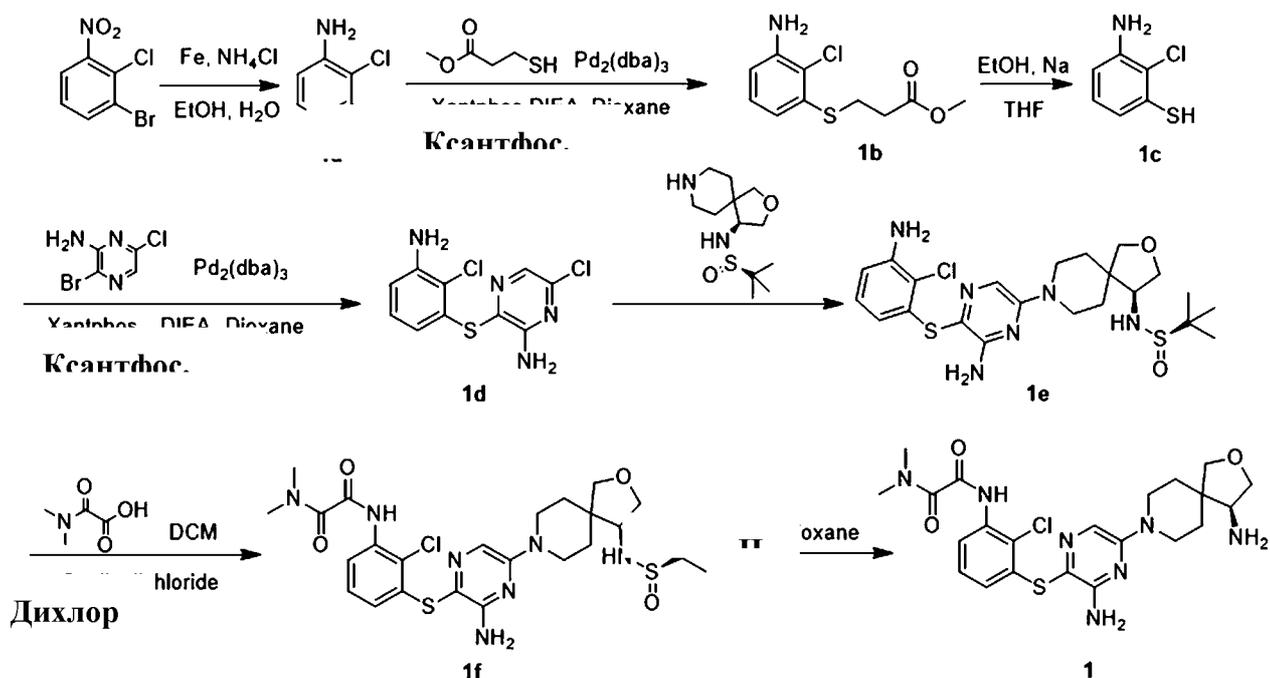
мин.: минута;

к. т. или К. Т.: комнатная температура;

TLC: тонкослойная хроматография;

Pre-TLC: получение с помощью тонкослойной хроматографии.

Пример 1. Синтез соединения 1



Смесь 1-бром-2-хлор-3-нитробензола (36,61 г, 154,83 ммоль), железного порошка (43,35 г, 774,16 ммоль), NH_4Cl (8,28 г, 154,83 ммоль), EtOH (100 мл) и H_2O (50 мл) нагревали до 60°C в течение 4 часов, затем охлаждали до 10°C . Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали с удалением EtOH . Остаточный раствор экстрагировали с помощью EA (100 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1a** (30,01 г, 93,88%). MS: 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Смесь соединения **1a** (30,00 г, 0,15 моль), метил-3-меркаптопропаноата (27,60 г, 0,23 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,37 г, 1,5 ммоль), ксантфоса (1,73 г, 3,00 ммоль), DIEA (38,75 г, 0,30 моль) в диоксане (200 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1b** (10,00 г, 27,13%). MS: 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Смесь Na (1,22 г, 52,90 ммоль) и EtOH (25 мл) перемешивали при 20°C до полного растворения Na . Соединение **1b** (10,00 г, 40,70 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям при от -30°C до -20°C , затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3,5 часа и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали с помощью EA (50 мл \times 2). Водную фазу доводили до $\text{pH}=2-3$ с использованием раствора HCl (1 моль/л) и экстрагировали с помощью EA (50 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, а также концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1c** (6,02 г, 92,66%). MS: 160 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Смесь соединения **1c** (6,02 г, 37,71 моль), 3-бром-6-хлорпирозин-2-амин (7,86 г, 37,71 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,35 г, 0,38 ммоль), ксантфоса (0,43 г, 0,75 ммоль), DIEA (9,74 г, 75,42

моль) в диоксане (70 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение 17 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EA (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, затем фильтровали с получением соединения **1d** (8,45, 78,03%). MS: 287 (M+H)⁺.

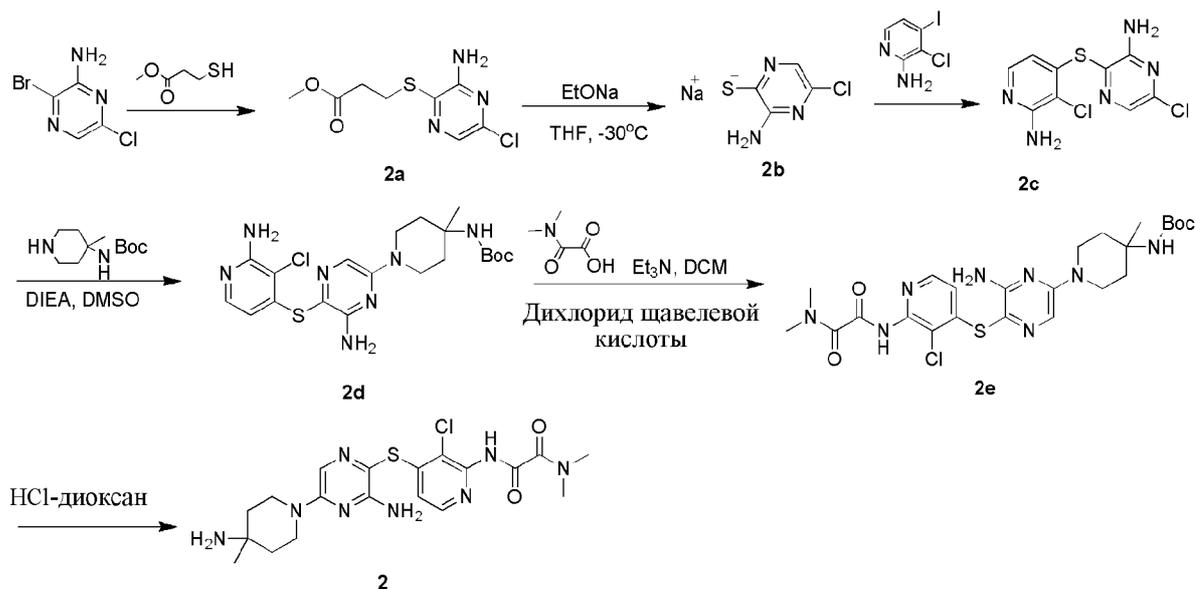
Раствор соединения **1d** (0,81 г, 2,82 ммоль), (R)-2-метил-N-((S)-2-окса-8-азаспиро [4.5]декан-4-ил)пропан-2-сульфинамида (TFA соль, 1,26 г, 3,38 ммоль) и K₂CO₃ (1,17 г, 8,46 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали в течение 14 часов при 130°C. После охлаждения до к. т. полученный остаток растворяли в EA (100 мл), промывали с использованием H₂O (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а также очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1e** (0,55 г, 38%). MS: 511 (M+H)⁺.

Оксалила хлорид добавляли по каплям к раствору 2-(диметиламино)-2-оксоуксусной кислоты (0,26 г, 2,15 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 часов, при этом летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли по каплям к раствору соединения **1e** (0,55 г, 1,08 ммоль) в DCM (10 мл), после завершения реакции реакцию смесь гасили путем добавления ледяной воды (20 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а также очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1f** (0,42 г, 64%). MS: 610 (M+H)⁺.

Соединение **1f** (0,41 г, 0,67 ммоль) и HCl (4 М в диоксане, 5 мл) в DCM (10 мл) перемешивали в течение 20 мин. при 40°C. После охлаждения до к. т. добавляли HCl (1 М в H₂O) и полученную водную смесь экстрагировали с использованием DCM. Водную фазу подщелачивали с использованием NH₄OH (28% в H₂O) до pH 12 и экстрагировали с использованием DCM (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1** (100 мг, 32%). MS: 506 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,43-7,45 (d, 1H), 7,21-7,23 (d, 1H), 6,50-6,52 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,00-4,05 (m, 4H), 3,93-3,96 (dd, 2H), 2,93-3,29 (m, 4H), 1,54-1,98 (m, 4H).

Пример 2. Синтез соединения 2



Смесь 3-бром-6-хлорпирозин-2-амина (20,02 г, 96,05 ммоль), метил-3-меркаптопропаноата (11,53 г, 96,05 ммоль), DIEA (24,83 г, 192,10 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,30 г, 1,34 ммоль), ксантфоса (2,78 г, 4,8 ммоль) в диоксане (200 мл) нагревали до 95°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **2a** (18,83 г, 79%). MS: 248 (M+H)⁺.

Раствор соединения **2a** (18,33 г, 76,02 ммоль) в THF (150 мл) охлаждали до -30°C. Добавляли по каплям натрия этоксид (6,72 г, 98,82 ммоль) в этаноле (100 мл). Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 часа, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 2 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и растворяли в DCM (100 мл), осадок фильтровали с получением соединения **2b** в виде коричневого твердого вещества (13,82 г, 99%). MS: 162 (M+H)⁺.

Смесь соединения **2b** (9,98 г, 54,36 ммоль), 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (13,83 г, 54,36 ммоль), DIEA (14,04 г, 108,72 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,00 г, 1,09 ммоль), ксантфоса (1,00 г, 1,73 ммоль) в диоксане (200 мл) нагревали до 95°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в DCM (100 мл), осадок фильтровали с получением соединения **2c** в виде коричневого твердого вещества (14,62 г, 93,72%). MS: 288 (M+H)⁺.

Смесь соединения **2c** (2,31 г, 8,05 ммоль), трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (3,45 г, 16,10 ммоль), DIEA (3,12 г, 24,15 ммоль) в DMSO (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и осадок фильтровали с получением соединения **2d** в виде коричневого твердого вещества (2,19 г, 58%). MS: 466 (M+H)⁺.

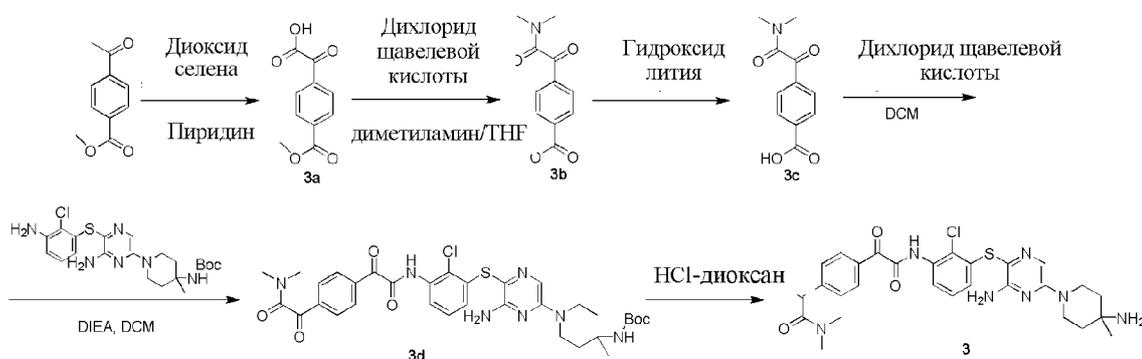
К раствору 2-(диметиламино)-2-оксоуксусной кислоты (350 мг, 3 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли оксалила дихлорид (760 мг, 6 ммоль) и DMF (2 капли). Полученную смесь

перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM (10 мл), затем смесь добавляли к раствору соединения **2d** (460 мг, 1 ммоль) и TEA (1 мл) в DCM (10 мл). После завершения реакции реакцию концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **2e** в виде желтого твердого вещества (142 мг, 25%). MS: 565 (M+H)⁺.

Смесь соединения **2e** (142 мг, 0,25 ммоль) в HCl/диоксан (10 мл, 4 M) перемешивали в течение 1 часа. Осадок фильтровали с получением соединения **2** в виде коричневого твердого вещества (70 мг, 60%). MS: 465 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8,45-8,35 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,38 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,39 (s, 3H).

Пример 3. Синтез соединения **3**



Смесь метил-4-ацетилбензоата (7,01 г, 40,00 ммоль), селена диоксида (8,95 г, 80,00 ммоль) и пиридина (50 мл) нагревали до 100°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли хлористоводородную кислоту (70 мл, 1 M) с целью доведения до pH=3, при этом водный раствор экстрагировали с использованием EA (70 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением соединения **3a** в виде коричневого твердого вещества (6,12 г, 74%). MS: масса/заряд 207(M-H)⁻.

К раствору соединения **3a** (2,51 г, 12,07 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли оксалила дихлорид (15 мл) и DMF (2 капли). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM (10 мл), затем смесь добавляли к раствору диметиламин/THF (10 мл, 2M). После завершения реакции реакцию концентрировали с получением соединения **3b** в виде коричневого твердого вещества (2,35 г, 83%). MS: 236 (M+H)⁺.

Смесь соединения **3b** (0,91 г, 4,11 ммоль), моногидрата гидроксида лития (0,85 г, 20,55 ммоль), H₂O (10 мл) в метаноле (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в хлористоводородной кислоте (25 мл, 1 M), при этом водный раствор экстрагировали с использованием EA (20 мл × 2). Объединенный органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие

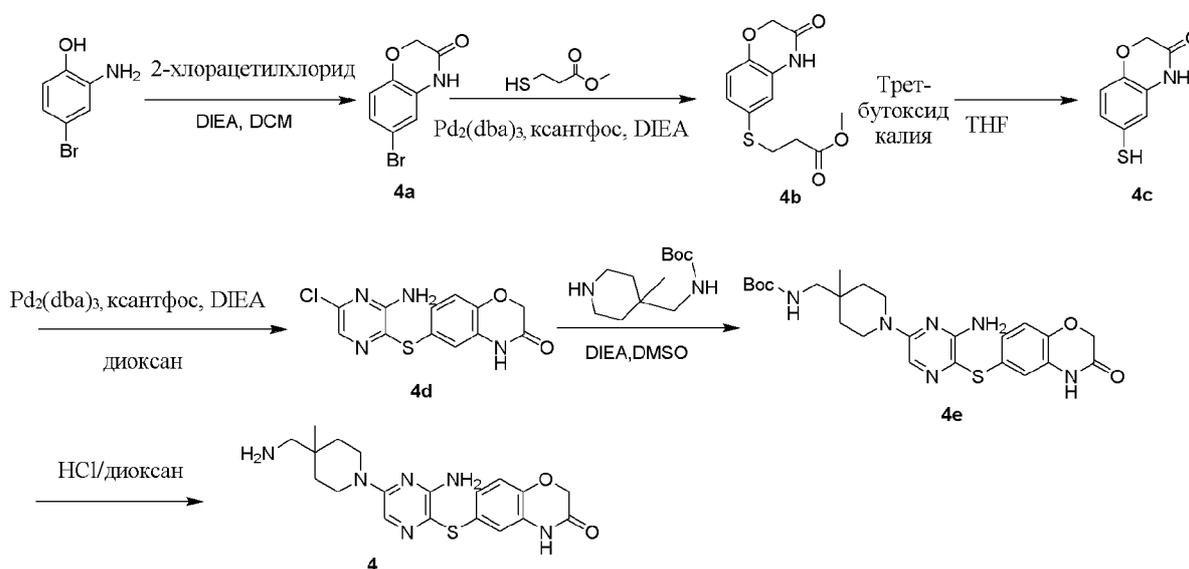
вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения **3c** в виде коричневого твердого вещества (0,85 г, 93%). MS: 222 (M+H)⁺.

К раствору соединения **3c** (0,85 г, 3,85 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли оксалила дихлорид (8 мл) и DMF (2 капли). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM (10мл), затем смесь добавляли к раствору трет-бутил (1-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (200 мг, 0,43 ммоль) и DIEA (5 мл) в DCM (10 мл). После завершения реакции реакцию смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **3d** в виде желтого твердого вещества (170 мг, 57%). MS: 696 (M+H)⁺.

К раствору HCl/диоксан (1 мл, 4 М) добавляли соединение **3d** (170 мг, 0,24 ммоль), полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и осадок фильтровали с получением неочищенного продукта (107 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **3** в виде коричневого твердого вещества (35 мг, 24%). MS: 596 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,83-1,71 (m, 4H), 1,39 (s, 3H).

Пример 4. Синтез соединения 4



Смесь 2-амино-4-бромфенола (10,15 г, 354,29 ммоль), 2-хлорацетила хлорида (7,35 г, 65,15 ммоль) и DCM (150 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям DIEA (35,06 г, 271,45 ммоль), полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли H₂O (70 мл), осадок фильтровали с получением соединения **4a** в виде красного твердого вещества (7,61 г, 62%). MS: 228 (M+H)⁺.

Раствор соединения **4a** (7,51 г, 33,09 ммоль), метил-3-меркаптопропаноата (5,16 г,

43,02 ммоль), DIEA (8,55 г, 62,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,40 г, 0,44 ммоль), ксантфоса (0,40 г, 0,69 ммоль) в диоксане (100 мл) нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **4b** (5,12 г, 58%). MS: 268 (M+H)⁺.

Раствор соединения **4b** (3,75 г, 14,04 ммоль) в THF (50 мл) охлаждали до -70°C, добавляли по каплям калия трет-бутоксид/THF (28 мл, 28,08 ммоль), полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли хлористоводородную кислоту (15 мл, 1 моль/л), водный раствор экстрагировали с использованием EA (20 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения **4c** в виде красного твердого вещества (1,57 г, 62%). MS: 182 (M+H)⁺.

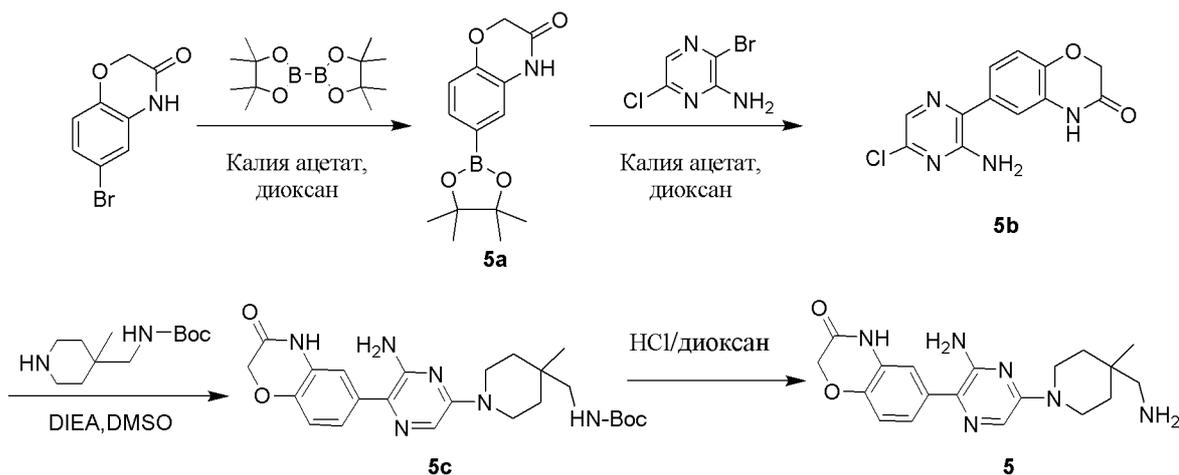
Смесь соединения **4c** (3,22 г, 17,79 ммоль), 3-бром-6-хлорпипразин-2-амин (3,68 г, 17,79 ммоль), DIEA (4,60 г, 35,58 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,15 г, 0,16 ммоль), ксантфоса (0,15 г, 0,26 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в растворе гексана (10 мл) и EA (10 мл), осадок фильтровали с получением соединения **4d** в виде коричневого твердого вещества (2,88 г, 52%). MS: 309 (M+H)⁺.

Смесь соединения **4d** (0,35 г, 1,13 ммоль), трет-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,39 г, 1,70 ммоль), DIEA (0,36 г, 2,83 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O (10 мл), водный раствор экстрагировали с использованием EA (10 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **4e** (0,15 г, 27%). MS: 501 (M+H)⁺.

К раствору HCl/диоксан (1 мл, 4 моль/л) добавляли соединение **4e** (150 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и осадок фильтровали с получением соединения **4** в виде белого твердого вещества (60 мг, 50%). MS: 401 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 7,5 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,27-1,25 (m, 2H), 0,91 (s, 3H).

Пример 5. Синтез соединения 5



Раствор соединения **4a** (3,33 г, 14,67 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,48 г, 17,61 ммоль), калия ацетата (2,88 г, 29,34 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г, 0,20 ммоль) в диоксане (40 мл) нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **5a** (2,25 г, 56%). MS: 276 (M+H)⁺.

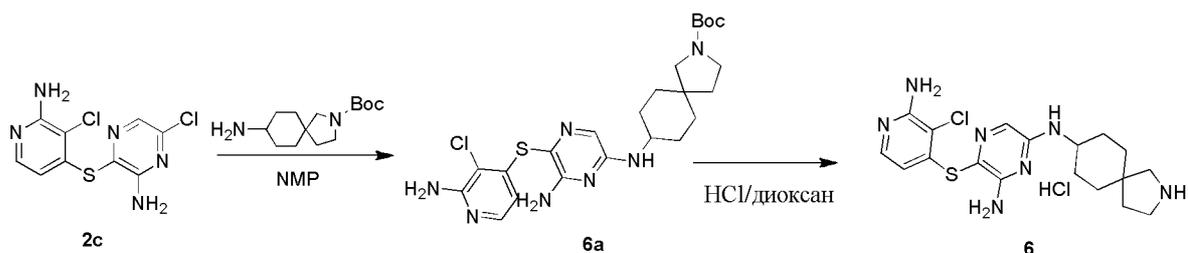
Раствор соединения **5a** (2,20 г, 8,00 ммоль), 3-бром-5-хлорпирозин-2-амин (1,54 г, 7,27 ммоль), калия ацетата (2,00 г, 14,54 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г, 0,20 ммоль), H₂O (2 мл) в диоксане (40 мл) нагревали до 75°C в атмосфере N₂ в течение 4 часов. Добавляли гексан (50 мл), осадок фильтровали с получением соединения **5b** в виде коричневого твердого вещества (0,79 г, 36%). MS: 277 (M+H)⁺.

Смесь соединения **5b** (230 мг, 0,83 ммоль), трет-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,29 г, 1,25 ммоль), DIEA (0,43 г, 3,33 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O (20 мл), водный раствор экстрагировали с использованием EA (20 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **5c** (157 мг, 40%). MS: 469 (M+H)⁺.

К раствору HCl/диоксан (1 мл, 4 M) добавляли соединение **5c** (150 мг, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и осадок фильтровали с получением соединения **5** в виде коричневого твердого вещества (72 мг, 56%). MS: 369 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,53-1,38 (m, 4H), 1,07 (s, 3H).

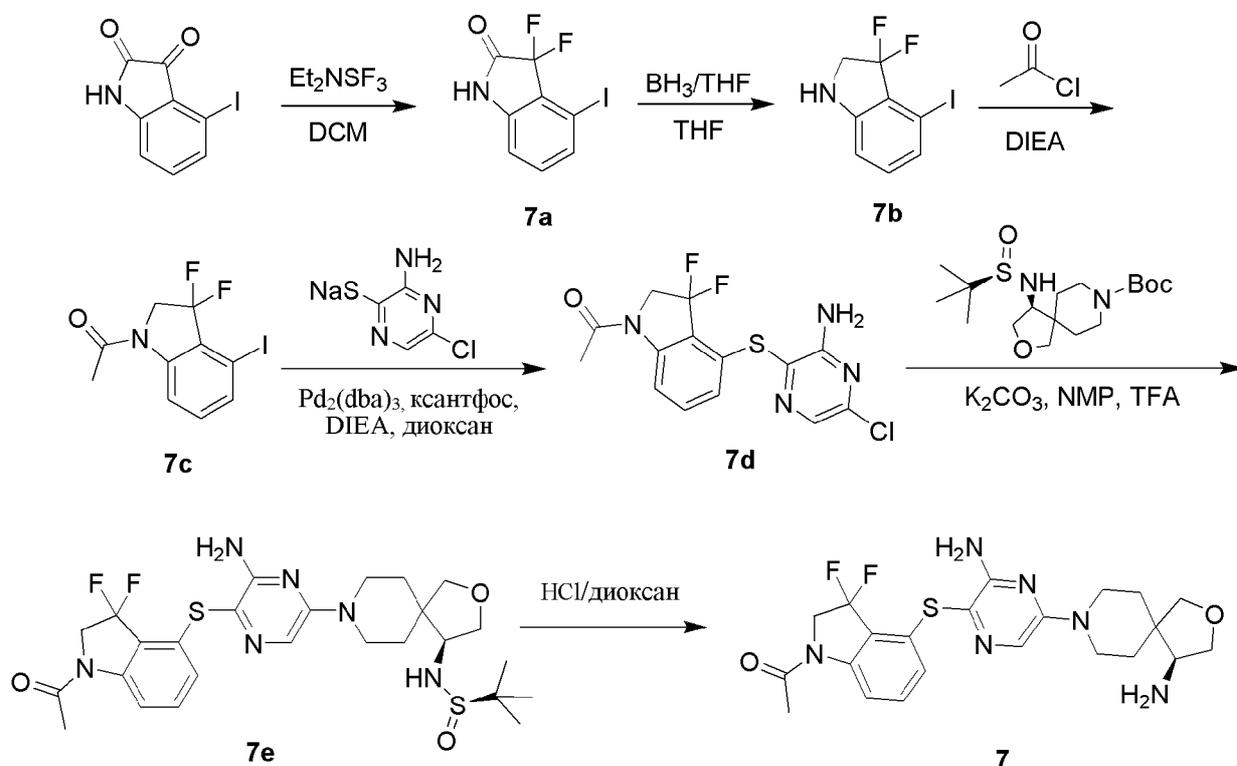
Пример 6. Синтез соединения **6**



Масляную баню нагревали до 160°C, смесь соединения **2c** (80 мг, 0,28 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивали при 160°C, затем добавляли трет-бутил-8-амино-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (190 мг, 0,75 ммоль) через 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (40 мл), полученную смесь экстрагировали с использованием EA (20 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **6a** (15 мг, 10,59%). MS: 506 (M+H)⁺.

Смесь соединения **6a** (39 мг, 0,08 ммоль), HCl/диоксан (4 моль/л, 1 мл) и диоксана (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли EA (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Твердое вещество фильтровали с получением соединения **6** в виде HCl-соли (30 мг, 84,76%). MS: 203,7 (M+2H)²⁺.

Пример 7. Синтез соединения 7



К раствору 4-йодиндолин-2,3-диона (35,00 г, 128,19 ммоль) в DCM (300 мл) по

каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (62,00 г, 387,12 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. После завершения реакции смесь добавляли по каплям в раствор натрия гидрокарбоната в воде (85 г/400 мл), два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с использованием DCM (150 мл × 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **7a** в виде грязно-белого твердого вещества (24,01 г, 63,4%). MS: 296 (M+H)⁺.

Раствор соединения **7a** (24,00 г, 81,34 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при 0°C, добавляли по каплям ВН₃/THF (290 мл, 1 М), после завершения добавления воду со льдом удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 1 часа, при этом TLC продемонстрировала завершение реакции. Смесь гасили с использованием 10% раствора лимонной кислоты (50 мл) при 0°C, добавляли воду (200 мл), экстрагировали с использованием EA (200 мл × 2), органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли до остаточного количества, составлявшего приблизительно 300 мл, при пониженном давлении, и соединение **7b** использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. MS: 282 (M+H)⁺.

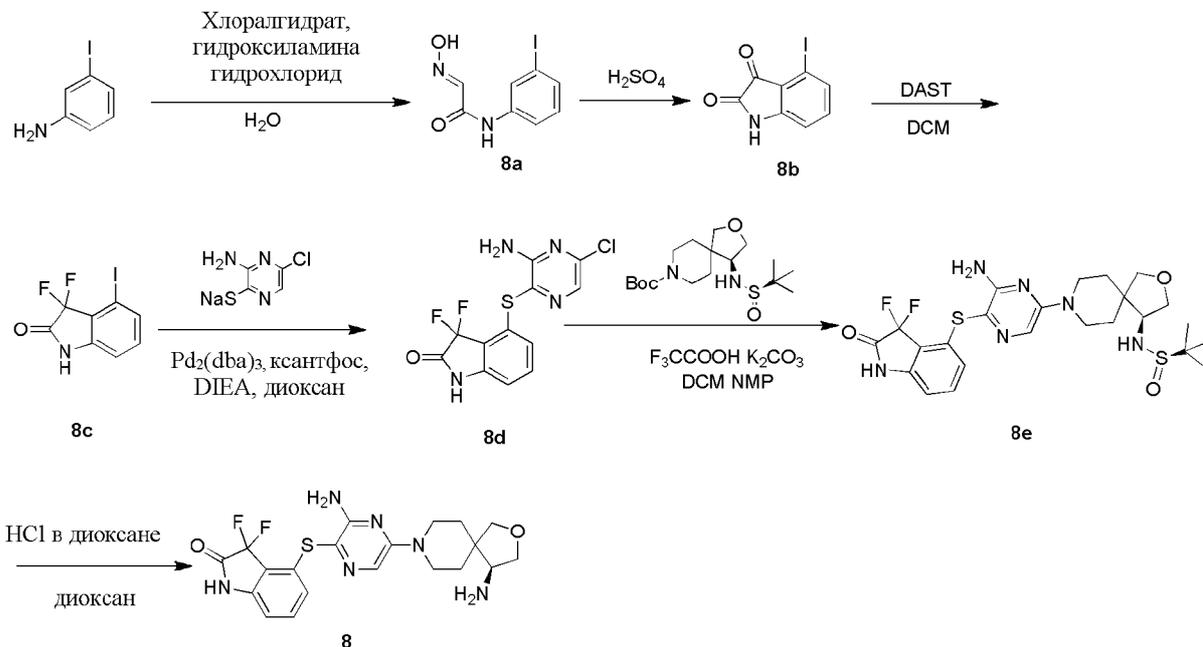
Смесь соединения **7b** в EA, полученную на предыдущей стадии, и DIEA (19 мл, 161,71 ммоль) добавляли ацетила хлорид (12 мл, 169,68 ммоль) по каплям при 0°C. После завершения реакции добавляли воду (100 мл), органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с использованием EA (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток промывали смесью EA-гексан=1:10 (80 мл) с получением соединения **7c** (21,30 г, 81,0%). MS: 324 (M+H)⁺.

Смесь соединения **7c** (10,00 г, 30,95 ммоль), натрия 3-амино-5-хлорпиразин-2-тиолата (6,28 г, 34,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,40 г, 1,55 ммоль), ксантфоса (1,80 г, 3,11 ммоль) и DIEA (8,00 г, 62,13 ммоль) в диоксане (120 мл) взбалтывали при 70°C в атмосфере N₂ в течение приблизительно 5 часов. Раствор охлаждали до к. т. и фильтровали, фильтрат удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток промывали с использованием EA (50 мл) и фильтровали с получением соединения **7d** (9,92 г, 89,8%). MS: 357 (M+H)⁺.

Смесь (S)-трет-бутил-4-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (508 мг, 1,41 ммоль) и TFA (1 мл) в DCM (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 часа, растворитель удаляли при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли K₂CO₃ (0,81 г, 5,86 ммоль), NMP (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли соединение **7d** (250 мг, 0,70 ммоль), смесь нагревали до 75°C в течение 2 часов, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **7e** (84 мг, 20,7%). MS: 581 (M+H)⁺.

К раствору соединения **7e** (185 мг, 0,32 ммоль) в 3 мл диоксана добавляли HCl/диоксан (1,2 мл, 4 М). Смесь перемешивали при к. т. После завершения реакции раствор удаляли при пониженном давлении и остаток промывали с использованием EA (5 мл) с получением соединения **7** (136 мг, 82,8%) в виде HCl-соли. MS: 477 (M+H)⁺.

Пример 8. Синтез соединения **8**



Хлоралгидрат (50,02 г) и Na₂SO₄ (350,21 г) растворяли в воде (700 мл) в химическом стакане объемом 3 л и нагревали до 35°C. Добавляли теплый раствор подходящего коммерчески доступного производного анилина (60,45 г, 0,276 моль) в воде (200 мл) и водный раствор концентрированной HCl (30 мл) (образовывался белый осадок аминсульфата), с последующим добавлением теплого раствора гидроксиламина гидрохлорида (61,18 г, 0,88 моль) в воде (275 мл). Смесь взбалтывали вручную и нагревали на нагревательной плите (при 75-70°C образовывалась густая паста) при 80-90°C в течение 2 часов, а затем давали остыть в течение 1 часа, на протяжении которого температура падала до 50°C, и фильтровали. Бледный кремообразный продукт промывали путем перемешивания с водой (1 л) и фильтровали. Высушивание в течение ночи при 40°C давало соединение **8a** (69,74 г, 87%). MS: 291 (M+H)⁺.

Серную кислоту (1 л) нагревали в химическом стакане объемом 3 л на нагревательной плите до 60°C, а затем удаляли. Соединение **8a** добавляли частями при перемешивании на протяжении 30 мин. так, чтобы температура не превышала 65°C. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 15 мин., оставляли охлаждаться до 70°C и охлаждали на льду. Раствор выливали на измельченный лед (5 л) и оставляли отстаиваться в течение 1 часа перед фильтрацией оранжево-красного осадка. Продукт промывали путем перемешивания с водой (400 мл) и фильтровали с получением смеси соединения **8b** и 6-йодиндолин-2,3-диона. Неочищенный продукт растворяли в растворе NaOH (20 г) в воде (200 мл) при 60°C, а затем подкисляли с использованием уксусной кислоты для доведения

до pH=4,9. После отстаивания на протяжении 0,5 часа и охлаждения до 35°C осадок соединения **8b** фильтровали и промывали водой (50 мл) (38,37 г, 59%). MS: 274 (M+H)⁺.

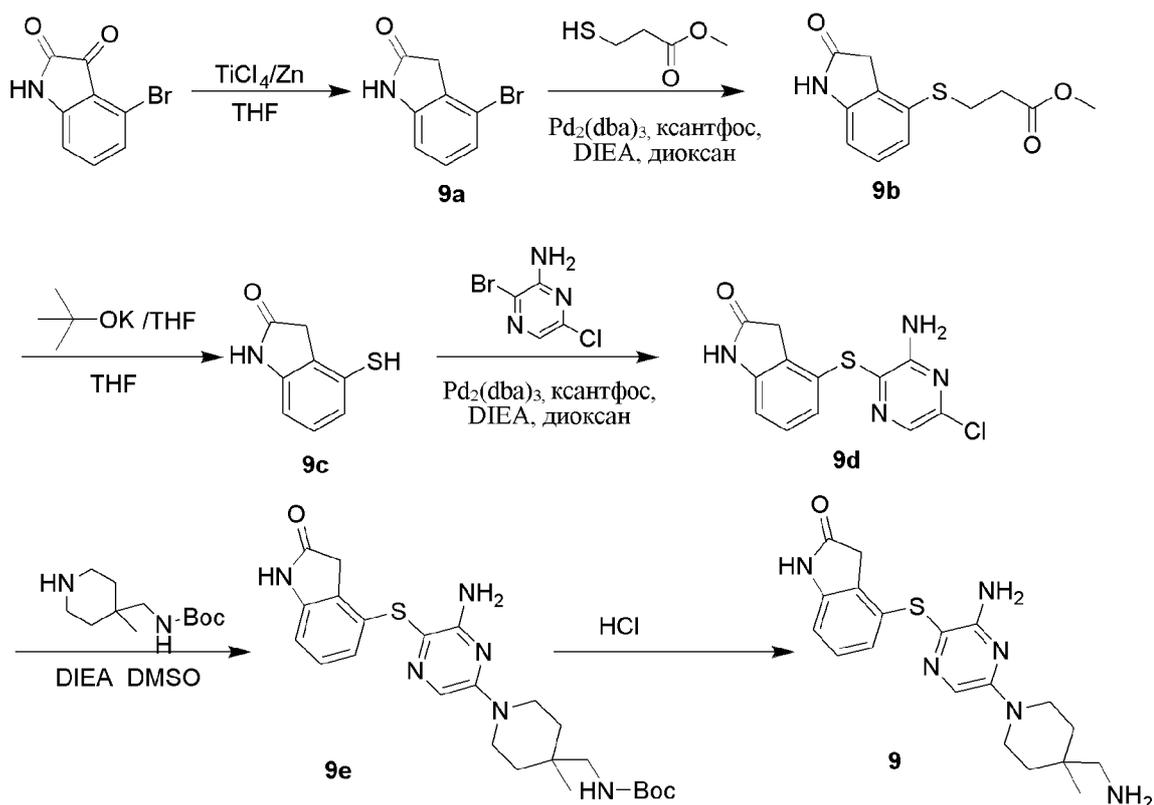
Смесь соединения **8b** (2,31 г, 8,46 ммоль), DAST (4,10 г, 25,43 ммоль) и DCM (100 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 часов. Смесь гасили путем добавления раствора NaHCO₃, а затем фильтровали с получением неочищенного продукта, при этом неочищенный продукт промывали гексаном с получением соединения **8c** (2,14 г, 86%). MS: 294 (M-H)⁻.

Смесь соединения **8c** (1,01 г, 3,42 ммоль), Pd₂(dba)₃ (100 мг, 0,34 ммоль), ксантфоса (100 мг, 0,34 ммоль), DIEA (883 мг, 6,84 ммоль) и диоксана (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Добавляли натрий-3-амино-5-хлорпиперазин-2-тиолат (628 мг, 3,42 ммоль) затем перемешивали в течение еще 3 часов при 80°C. Смесь охлаждали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **8d** (545 мг, 48%). MS: 329 (M+H)⁺.

Смесь (S)-трет-бутил-4-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,18 г, 3,27 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли остаток соединения **8d** (542 мг, 1,65 ммоль), K₂CO₃ (1,82 г, 13,20 ммоль) и NMP (12 мл) и перемешивали при 80°C в течение 10 часов. Реакцию гасили путем добавления воды (40 мл), затем экстрагировали с использованием EA (30 мл × 5), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **8e** (138 мг, 15%). MS: 553 (M+H)⁺.

Соединение **8e** (138 мг, 0,25 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) и взбалтывали. Добавляли раствор HCl/диоксан (0,5 мл, 4 M), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали с использованием EA (10 мл) и фильтровали с получением соединения **8** в виде желтого твердого вещества, HCl-соли. MS: 449 (M+H)⁺.

Пример 9. Синтез соединения 9



Смесь порошка Zn (8,64 г, 132,13 ммоль) и TiCl_4 (12,60 г, 66,42 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем ее охлаждали до к. т., добавляли по каплям раствор 4-броминдолин-2,3-диона (5,01 г, 22,16 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере N_2 . После завершения реакции добавляли раствор хлористоводородной кислоты (100 мл, 3 М), смесь экстрагировали с использованием DCM (50 мл \times 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл \times 2), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **9a** (2,63 г, 56,0%). MS: 212 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Смесь соединения **9a** (1,00 г, 4,72 ммоль), метил-3-меркаптопропаноата (1,13 г, 9,40 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,15 г, 0,16 ммоль), ксантфоса (0,20 г, 0,35 ммоль) и DIEA (1,23 г, 9,52 ммоль) в диоксане (25 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере N_2 , растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **9b** (0,73 г, 61,5%). MS: 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

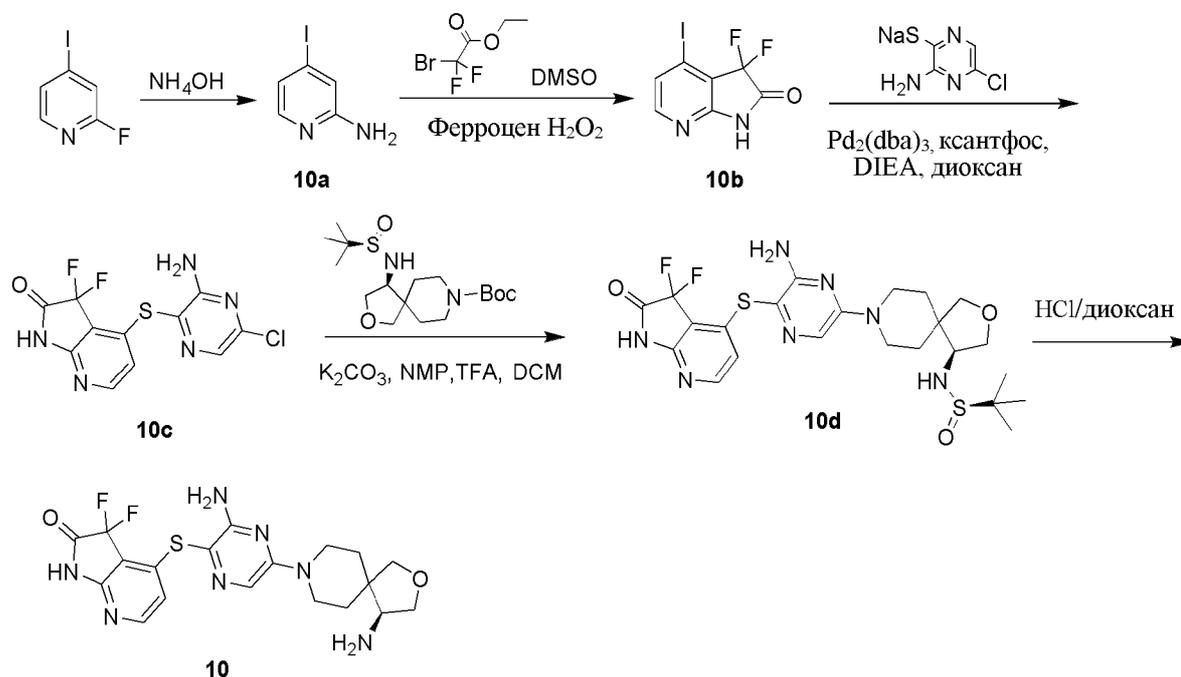
К смеси соединения **9b** (1,65 г, 6,56 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям $t\text{-BuOK}/\text{THF}$ (15 мл, 1 М) при -70°C . После завершения реакции ее гасили раствором хлористоводородной кислоты (20 мл, 1 М) и экстрагировали с использованием EA (50 мл \times 3), органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл \times 2), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток соединения **9c** использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки (1,08 г, 100%). MS: 166 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Смесь соединения **9c** (1,0 г, 6,54 ммоль), 3-бром-6-хлорпиразин-2-амина (1,37 г, 6,57 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,31 г, 0,34 ммоль), ксантфоса (0,40 г, 0,69 ммоль) и DIEA (1,70 г, 13,16 ммоль) в диоксане (80 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 5 часов. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали, фильтрат удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **9d** (0,53 г, 27,7%). MS: 293 (M+H)⁺.

Смесь соединения **9d** (146 мг, 0,50 ммоль), трет-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (240 мг, 1,05 ммоль) и DIEA (203 мг, 1,57 ммоль) в DMSO (5 мл) взбалтывали при 80°C, затем реакцию завершали, охлаждали до к. т., добавляли воду (20 мл), смесь экстрагировали с использованием EA (20 мл × 2), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **9e** (99 мг, 40,8%). MS: 485 (M+H)⁺.

Раствор соединения **9e** (24 мг, 0,049 ммоль) в 5 мл DCM барботировали в газе HCl при к. т. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), смесь промывали EA (20 мл × 2), затем водный слой доводили до pH=11, экстрагировали с использованием DCM (20 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат удаляли при пониженном давлении с получением соединения **9** (16 мг, 84,9%). MS: 385 (M+H)⁺.

Пример 10. Синтез соединения 10



Смесь 2-фтор-4-йодпиридина (10,00 г, 43,50 ммоль), аммония гидроксида (10 мл) в DMSO (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 40 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O (100 мл) и осадок фильтровали с получением соединения **10a** в виде коричневого твердого вещества (8,62 г, 90%). MS: 221 (M+H)⁺.

К раствору соединения **10a** (8,00 г, 36,36 ммоль), этил-2-бром-2,2-дифторацетата

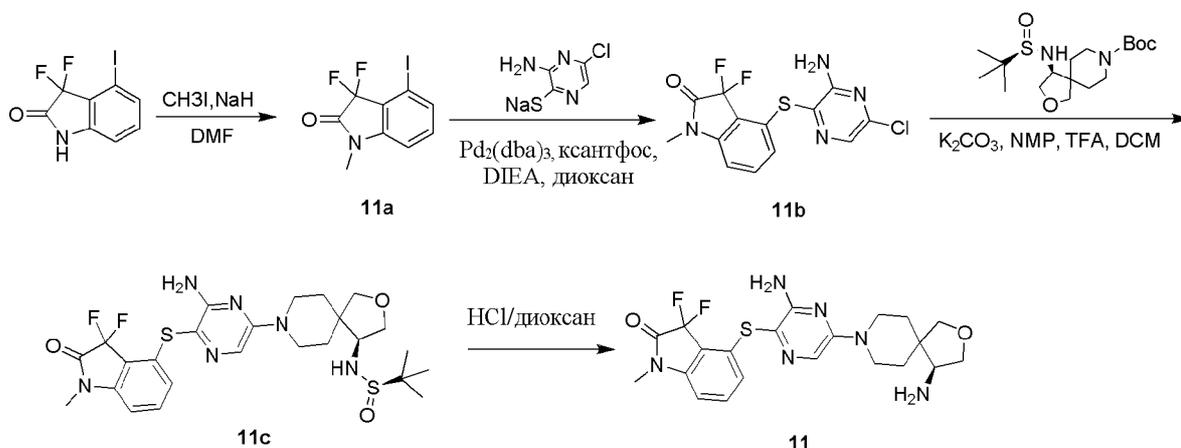
(18,46 г, 90,91 ммоль) и ферроцена (0,68 г, 3,64 ммоль) в DMSO (70 мл) добавляли H₂O₂ (8 мл) при -5°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O (100 мл), водный раствор экстрагировали с использованием EA (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **10b** в виде желтого твердого вещества (3,41 г, 32%). MS: 297 (M+H)⁺.

Смесь соединения **10b** (1,48 г, 5,00 ммоль), натрия 3-амино-5-хлорпиразин-2-тиолата (0,92 г, 5,00 ммоль), DIEA (1,29 г, 10,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,15 г, 0,16 ммоль), ксантфоса (0,15 г, 0,26 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 95°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **10c** (0,59 г, 36%). MS: 330 (M+H)⁺.

Смесь (S)-трет-бутил-4-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (361 мг, 1,00 ммоль), TFA (1 мл) в DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в NMP (8 мл), затем к смеси добавляли соединение **10c** (330 г, 1,00 ммоль), K₂CO₃ (1,10 г, 8,00 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **10d** (80 мг, 14%). MS: 554 (M+H)⁺.

К раствору соединения **10d** (80 мг, 0,14 ммоль) в DCM добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 M). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и осадок фильтровали с получением соединения **10** в виде коричневого твердого вещества (10 мг, 16%). MS: 450 (M+H)⁺.

Пример 11. Синтез соединения 11



Смесь соединения **7a** (2,30 г, 7,80 ммоль), NaH (0,94 г, 23,39 ммоль, 60%) в DMF (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли метилиодид

(3,32 г, 23,39 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой (100 мл), водный раствор экстрагировали с использованием EA (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **11a** в виде желтого твердого вещества (1,10 г, 46%). MS: 310 (M+H)⁺.

Смесь соединения **11a** (1,10 г, 3,56 ммоль), натрия 3-амино-5-хлорпиразин-2-тиолата (0,65 г, 3,56 ммоль), DIEA (0,92 г, 7,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,10 г, 0,11 ммоль), ксантфоса (0,10 г, 0,18 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали до 95°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **11b** (1,06 г, 87%). MS: 343 (M+H)⁺.

Смесь (S)-трет-бутил-4-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (200 мг, 0,55 ммоль), TFA (2 мл) в DCM (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (8 мл), затем к смеси добавляли соединение **11b** (190 мг, 0,55 ммоль), K₂CO₃ (613 мг, 4,44 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O (50 мл). Водный раствор экстрагировали с использованием EA (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли под вакуумом, остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **11c** в виде желтого твердого вещества (50 мг, 16%). MS: 567 (M+H)⁺.

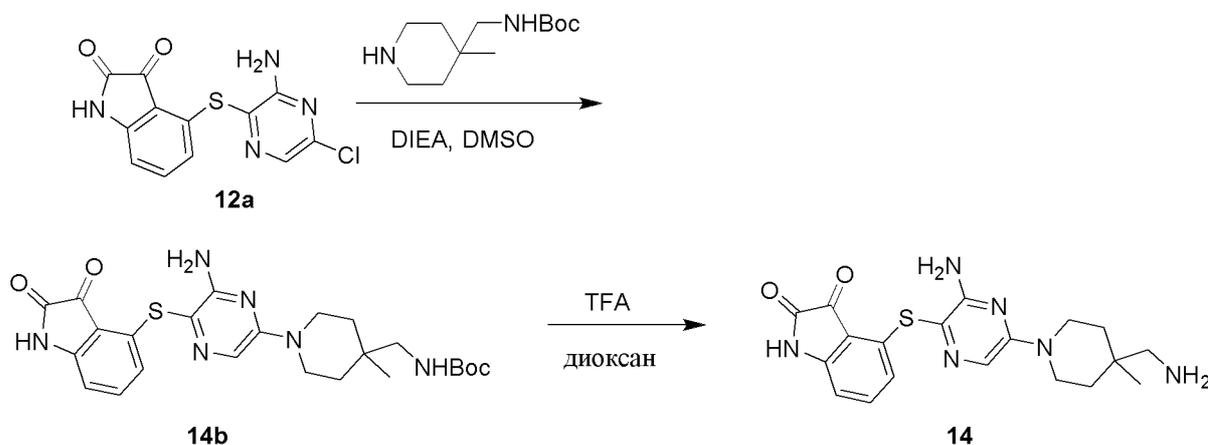
К раствору соединения **11c** (50 мг, 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 M). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **11** (3 мг, 7%). MS: 463 (M+H)⁺.

Пример 12. Синтез соединения 12

Смесь соединения **7d** (80 мг, 0,22 моль), DIEA (101 мг, 0,78 ммоль) и трет-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (200 мг, 0,88 ммоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при 80°C, после завершения реакции смесь охлаждали до к. т., добавляли воду (20 мл), смесь экстрагировали с использованием EA (20 мл × 2), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **13a** (120 мг, 100%). MS: 549 (M+H)⁺.

К раствору соединения **13a** (120 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли HCl/диоксан (5 мл, 4 M). Смесь перемешивали при к. т. с использованием ультразвука в течение приблизительно 5 мин. После завершения реакции раствор удаляли при пониженном давлении и остаток промывали с использованием EA (5 мл) с получением соединения **13** (85 мг, 79,7%) в виде HCl-соли. MS: 449 (M+H)⁺.

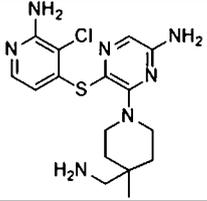
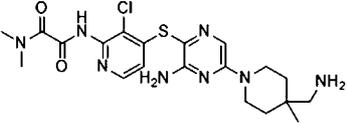
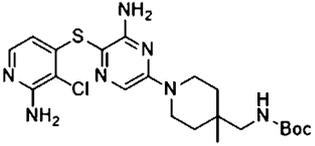
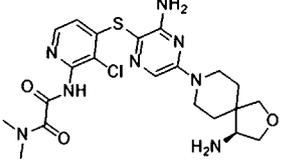
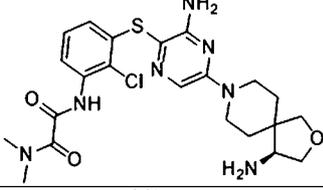
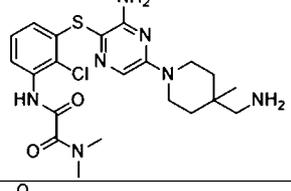
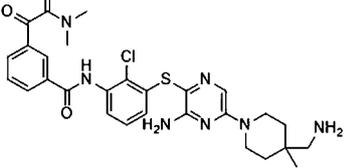
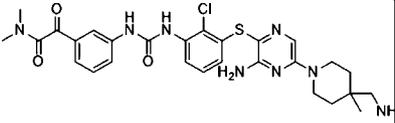
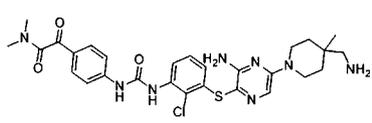
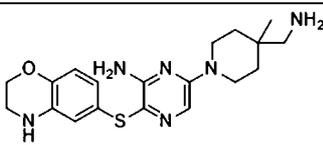
Пример 14. Синтез соединения 14



Смесь соединения **12a** (0,11 г, 0,36 ммоль), трет-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,25 г, 1,08 ммоль), DIEA (93 мг, 0,72 ммоль) и DMSO (10 мл) нагревали до 80°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (50 мл), полученную смесь экстрагировали с использованием EA (30 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения **14b** (0,13 мг, 72,43%). MS: 499 (M+H)⁺.

Смесь соединения **14b** (0,13 г, 0,26 ммоль), TFA (1 мл) и DCM (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли EA (10 мл), перемешивали в течение 5 мин. Осадок фильтровали с получением соединения **14** (25 мг, 18,76%) в виде TFA-соли. MS: 399 (M+H)⁺.

Прим. №	Химическое название	Структура	Физические данные (MS) (M+H) ⁺

15	5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-амин		380
16	N ¹ -(4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-N ₂ ,N ₂ -диметилноксаламид		479
17	трет-бутил ((1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамат		480
18	(S)-N ¹ -(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-N ₂ ,N ₂ -диметилноксаламид		507
19	(S)-N ¹ -(3-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N ₂ ,N ₂ -диметилноксаламид		506
20	N ¹ -(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N ₂ ,N ₂ -диметилноксаламид		478
21	N-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-3-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид		582
22	2-(3-(3-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)уреидо)фенил)-N,N-диметил-2-оксоацетамид		597
23	2-(4-(3-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)уреидо)фенил)-N,N-диметил-2-оксоацетамид		597
24	6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)тио)пиразин-2-амин		387

25	трет-бутил (1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат		466
26	трет-бутил (1-(5-((2-акриламидо-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-аминопиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат		520
27	трет-бутил (1-(6-амино-5-((3-хлор-2-(2-(диметиламино)-2-оксоацетидамо)пиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат		565
28	трет-бутил (1-(6-амино-5-((2-хлор-3-(2-(диметиламино)-2-оксоацетидамо)фенил)тио)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат;		564
29	N ¹ -(3-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N ² ,N ² -диметилоксаламид		464
30	трет-бутил (1-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат		465
31	N-(3-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-2-оксо-2-(п-толил)ацетамид		511
32	трет-бутил (1-(5-((3-акриламидо-2-хлорфенил)тио)-6-аминопиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат		519
33	6-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он		355
34	N-(4-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид		569
35	N-(4-((3-амино-5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид		583

36	N-(3-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоацетил)бензамид		582
37	5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-N2-циклогексилпиразин-2,6-диамин		351
38	(S)-8-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-6-аминопиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		398
39	(S)-8-(6-амино-5-((3,3-диметилиндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		427
40	(S)-8-(6-амино-5-((3-фтор-1H-индол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		415
41	5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-N2-(4-(аминометил)-4-метилциклогексил)пиразин-2,6-диамин		394
42	(S)-8-(5-((1H-индол-4-ил)тио)-6-аминопиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		397
43	(S)-1-(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-1H-индол-1-ил)этанон		439
44	5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-N2-(4-амино-4-метилциклогексил)пиразин-2,6-диамин		380
45	(S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он		429
46	(S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-1,3,3-триметилиндолин-2-он		455

47	(4S)-8-(6-амино-5-((3-фториндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		417
48	1-(4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-фтор-3-метилиндолин-1-ил)этанон		473
49	(S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифториндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		435
50	1-(4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-метилиндолин-1-ил)этанон		454
51	(S)-8-(6-амино-5-((8-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-5-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		483
52	(4S)-8-(6-амино-5-((8-хлор-4-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-5-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		465
53	(S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифтор-1-метилиндолин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		449
54	(S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-2-он		449
55	4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-фториндолин-2-он		431
56	(S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		436
57	(S)-8-(6-амино-5-((4,4-дифторхроман-5-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		450
58	4-((3-амино-5-((S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-фтор-1-метил-3-(трифторметил)индолин-2-он		513

59	(S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-7-хлориндолин-2-он		447
60	(S)-8-(6-амино-5-((5-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		449
61	(S)-7-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-8-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он		461
62	(S)-6-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-5-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он		463
63	(S)-2-(3-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-хлорфенил)-N, N-диметил-2-оксоацетамид		491
64	4-((3-амино-5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он		422
65	(S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он		414
66	(S)-4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-1,3-диметил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он		442
67	(S)-8-(6-амино-5-((2,2-дифтор-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		436
68	(S)-8-(6-амино-5-((2,2-дифтор-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		464
69	(4S)-8-(6-амино-5-((1-амино-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		449

70	(S)-5-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он		429
71	(S)-8-(6-амино-5-((3,3-дифтор-2-метил-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин		451
72	(S)-1-(4-((3-амино-5-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразин-2-ил)тио)индолин-1-ил)этанон		441
73	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин		448
74	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-2-амин		418
75	1'-амино-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)тетрагидроспиро[пиперидине-4,2'-пирролизин]-3'(1H)-он		461
76	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-3-амин		418

Фармакологическое испытание

Пример А. Анализ фосфатазной активности (ингибирование однократной дозой)

Протокол проведения анализа

В случае анализов ингибирования однократной дозой с использованием 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферила фосфата (DiFMUP) в качестве субстрата образцы SHP2 (разбавленные до 0,5 нМ в реакционном буфере) инкубировали с пептидом dPEG8 в течение 30 мин. в реакционном буфере [60 мМ 3,3-диметилглутарата (pH 7,2), 75 мМ NaCl, 75 мМ KCl и 1 мМ EDTA, 0,05% Tween 20, 2 мМ дитиотреитола (DTT)] для активации РТР. DMSO [0,5% (об./об.)] или соединения (100 нМ) добавляли к смеси и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакции инициировали путем добавления DiFMUP (12 мкМ; общий объем реакционной смеси 100 мкл), и флуоресценцию (излучение при 340 нм, эмиссия при 450 нм) полученных растворов измеряли на считывающем устройстве 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel Reader (PerkinElmer) через 30 мин. Эксперимент проводили в трех повторностях. Значение для контрольного образца (DMSO) принимали за 100%, и значение для образцов, обработанных соединением, выражали в виде активности относительно контрольного образца. Ингибирование SHP2 соединениями по настоящему изобретению показано в таблице 1.

Таблица 1

Пример	Ингибирование SHP2 (%)	Пример	Ингибирование SHP2 (%)
3 в концентрации 0,1 мкМ	60	7 в концентрации 0,1 мкМ	79
8 в концентрации 0,1 мкМ	76	10 в концентрации 0,1 мкМ	81
20 в концентрации 0,1 мкМ	57	29 в концентрации 0,1 мкМ	47
31 в концентрации 0,1 мкМ	53	32 в концентрации 0,1 мкМ	49
34 в концентрации 0,1 мкМ	37	35 в концентрации 0,1 мкМ	30
38 в концентрации 0,1 мкМ	30	40 в концентрации 0,1 мкМ	71
42 в концентрации 0,1 мкМ	58	43 в концентрации 0,1 мкМ	43
58 в концентрации 0,1 мкМ	61	72 в концентрации 0,1 мкМ	31
74 в концентрации 0,1 мкМ	75	75 в концентрации 0,1 мкМ	35

Пример В. Анализы фосфатазной активности (IC₅₀)

Значения IC₅₀ оценивали с использованием 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферила фосфата (DiFMUP) в качестве субстрата, при этом образцы SHP2 (разбавленные до 0,5 нМ в реакционном буфере) инкубировали с пептидом dPEG8 в течение 30 мин. в реакционном буфере [60 мМ 3,3-диметилглутарата (pH 7,2), 75 мМ NaCl, 75 мМ KCl и 1 мМ EDTA, 0,05% Tween 20, 2 мМ дитиотреитола (DTT)] для активации РТР. DMSO [0,5% (об./об.)] или соединения (концентрации в диапазоне от 0,3 нМ до 1 мкМ) добавляли к смеси и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакции инициировали путем добавления DiFMUP (12 мкМ; общий объем реакционной смеси 100 мкл), и флуоресценцию (излучение при 340 нм, эмиссия при 450 нм) полученных растворов измеряли на считывающем устройстве 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel Reader (PerkinElmer) через 30 мин. Результаты со значениями IC₅₀ для соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 2.

Таблица 2

Пример	IC ₅₀ (нМ)	Пример	IC ₅₀ (нМ)
7	25,8	8	21,4
10	30	40	40,6
74	8,3	SHP099	84

Пример С. Анализ клеточной пролиферации

KYSE-520 (1500 клеток/лунка) высевали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (RPMI-1640, содержащая 3% FBS, для клеток KYSE-520, Gibco). Для проведения обработки лекарственными средствами соединения по настоящему изобретению в разных

концентрациях добавляли через 24 часа после высевания клеток. В день 8 добавляли 50 мкл реагентов MTS/PMS (Promega/Sigma), и значение коэффициента поглощения определяли в соответствии с инструкцией поставщика (Promega). Результаты со значениями IC₅₀ для соединений по настоящему изобретению показаны в таблице 3.

Таблица 3

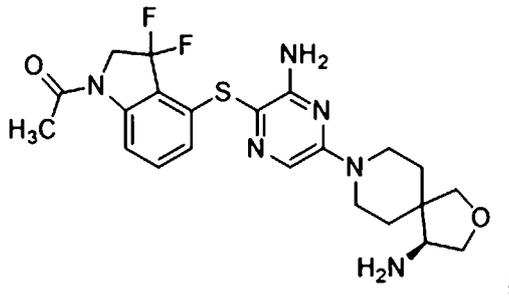
Пример	IC ₅₀ (мкМ)	Пример	IC ₅₀ (мкМ)
1	15,94	7	2,17
8	26,38	11	12,04
13	20,57	74	3,38

Соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляют в виде фармацевтических композиций, которые можно вводить посредством различных путей. Наиболее предпочтительно, такие композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения широко известны из уровня техники. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Соединения формулы I, как правило, являются эффективными в широком диапазоне доз.

Например, суточные дозы обычно находятся в диапазоне, составляющем от приблизительно 1 мг до приблизительно 200 мг общей суточной дозы, предпочтительно от 1 мг до 150 мг общей суточной дозы, более предпочтительно от 1 мг до 50 мг общей суточной дозы. В некоторых случаях уровни доз ниже наиболее низкого предела вышеуказанного диапазона могут являться более чем достаточными, тогда как в других случаях по-прежнему могут использоваться более высокие дозы. Приведенный выше диапазон доз не предназначен для ограничения каким-либо образом объема настоящего изобретения. Будет понятно, что количество фактически вводимого соединения будет определяться врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включающих подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, фактически введенные соединения или соединения, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, а также тяжесть симптомов у пациента.

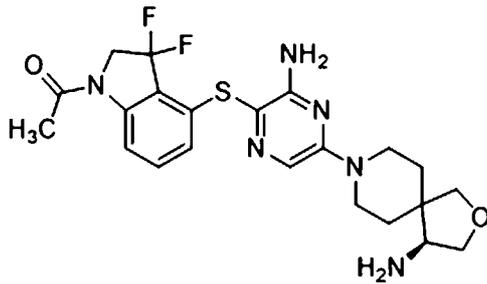
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, которое представляет собой:



По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 3000-01CPCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/CN2017/087471	International filing date (<i>day/month/year</i>) 07 June 2017	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 07 June 2016
Applicant BELJING JACOBIOPHARMA CO., LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

the international application in the language in which it was filed.

a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

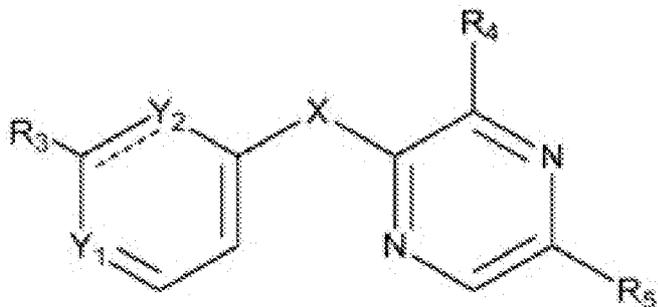
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **80-85**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 80-85 are directed to a method of treatment of the human/animal body, but the search report has been carried out and is based on the use of the claimed compound for manufacturing medicaments having the alleged effects.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Provided are certain pyrazine derivatives (Formula I) as SHP2 inhibitors which is shown as formula I, their synthesis and their use for treating a SHP2 mediated disorder. More particularly, provided are fused heterocyclic derivatives useful as inhibitors of SHP2, methods for producing such compounds and methods for treating a SHP2-mediated disorder.



Formula I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/087471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/537(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 401/-, C07D 471/-, C07D 491/-, C07D 498/-, A61K 31/-, A61P 35/-, A61P 9/-, A61P 19/-, A61P 21/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: SHP2 inhibitor, heterocyclic		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015107495 A1 (NOVARTIS AG, ET AL.) 23 July 2015 (2015-07-23) see examples 2-4, 6-19, 26-28, 30-33, 40-41, 45-46, 52-53, 56-60, 63-64, 67-71, 73, 75, 77-81, 91-97, 99-102, claims 1-23	1-85
X	WO 2015107493 A1 (NOVARTIS AG, ET AL.) 23 July 2015 (2015-07-23) see examples 7-21, 27-28, claims 1-12	1-85
X	WO 2015107494 A1 (NOVARTIS AG, ET AL.) 23 July 2015 (2015-07-23) see examples 1-4, 6, 8, 10-13, 16-28, 32, 36-38, 42-44, 47-53, claims 1-12	1-85
PX	WO 2016203406 A1 (NOVARTIS AG, ET AL.) 22 December 2016 (2016-12-22) see examples 1-133, claims 1-14	1-85
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 July 2017		Date of mailing of the international search report 18 August 2017
Name and mailing address of the ISA/CN STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer LOU, Xinglong
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. (86-10)010-82246685

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/087471

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2015107495	A1	23 July 2015	PH	12016501336	A1	15 August 2016
				DO	P2016000177	A	30 September 2016
				PE	00112017	A1	25 March 2017
				CA	2935695	A1	23 July 2015
				AU	2015207757	A1	07 July 2016
				TW	201612170	A	01 April 2016
				AU	2015207757	B8	11 May 2017
				SV	2016005245	A	21 November 2016
				KR	20160103137	A	31 August 2016
				EP	3094628	A1	23 November 2016
				JP	2017502993	A	26 January 2017
				SG	11201605272S	A	30 August 2016
				US	2017015680	A1	19 January 2017
				UY	35957	A	31 August 2015
				AU	2015207757	A8	11 May 2017
				EA	201691442	A1	30 December 2016
				CN	105916845	A	31 August 2016
				AU	2015207757	B2	06 April 2017
				MX	2016009223	A	05 October 2016
				AP	201609299	D0	30 June 2016
WO	2015107493	A1	23 July 2015	CN	105899491	A	24 August 2016
				EP	3094627	A1	23 November 2016
				JP	2017503000	A	26 January 2017
WO	2015107494	A1	23 July 2015	JP	2017502994	A	26 January 2017
				US	2017001975	A1	05 January 2017
				CN	105899493	A	24 August 2016
				EP	3094629	A1	23 November 2016
WO	2016203406	A1	22 December 2016	None			