(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193015 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.17

(22) Дата подачи заявки
2020.05.05

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CDK

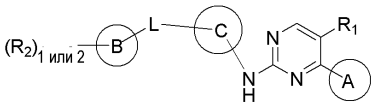
(31) **PCT/CN2019/085494**
(32) **2019.05.05**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2020/088585**
(87) **WO 2020/224568 2020.11.12**

(71) Заявитель:
ЦИЛУ РЕГОР ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:
Ху Чжилун, Хэ Ху, Чжан Фэй (CN), Чжу Сяотянь, Чжун Вэнэ (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложено соединение, представленное структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, подходящие для применения для лечения рака.

202193015 A1

202193015 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571747EA/032

ИНГИБИТОРЫ CDK

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета на основании международной патентной заявки PCT/CN2018/117047, поданной 5 ноября 2019 года. Полное содержание вышеупомянутой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклинзависимые киназы (Cyclin-Dependent Kinases, CDK) представляют собой семейство протеинкиназ, которые были впервые обнаружены в связи с их ролью в регуляции клеточного цикла. С тех пор было установлено, что они играют роль в регулировании ряда других биологических функций, таких как транскрипция, процессинг мРНК и дифференцировка нервных клеток.

CDK представляют собой относительно небольшие белки с молекулярной массой примерно 34-40 кДа. Они в основном состоят из киназного домена и по существу неактивны, когда не находятся в комплексе с классом регуляторных белков, называемых циклинами. Уровни CDK остаются относительно постоянными на протяжении всего клеточного цикла, и большая часть их регуляции является посттрансляционной, в первую очередь за счет связывания с циклинами.

Как и у всех киназ, активный сайт, или сайт связывания АТФ, CDK представляет собой щель между небольшой долей на амино-конце и большей долей на карбокси-конце. Структура CDK2 человека показала, что CDK имеют модифицированный сайт связывания АТФ, который может регулироваться посредством связывания с циклином. Фосфорилирование CDK-активирующей киназой (CAK) по Thr 161 на Т-петле увеличивает активность комплекса. Без циклина гибкая петля, называемая петлей активации или Т-петлей, блокирует щель, и положение нескольких ключевых аминокислотных остатков не является оптимальным для связывания АТФ. С циклином две альфа-спирали меняют положение, позволяя обеспечить связывание АТФ. Одна из них, спираль L12, которая идет непосредственно перед Т-петлей в первичной последовательности, становится бета-цепью и помогает перестроить Т-петлю, так что она больше не блокирует активный сайт. Другая альфа-спираль, называемая спиралью PSTAIRE, перестраивает и помогает изменить положение ключевых аминокислотных остатков в активном сайте.

Таким образом, только комплекс циклин-CDK обладает действующей киназной активностью, и большинство известных комплексов циклин-CDK регулируют прохождение через клеточный цикл. CDK распространены повсеместно у всех известных эукариот, и их регуляторная функция в клеточном цикле является эволюционно консервативной. Например, дрожжевые клетки могут нормально пролиферировать, если их ген CDK заменен гомологичным геном человека. CDK осуществляют свою

регуляторную функцию, фосфорилируя свои субстраты по определенным специфическим остаткам серина и треонина и консенсусной последовательности [S/T]PX[K/R], где S/T является мишенью Ser или Thr для фосфорилирования, P представляет собой пролин, X представляет собой любую аминокислоту, K представляет собой лизин, и R представляет собой аргинин.

В клетках животных имеется по меньшей мере девять различных CDK, четыре из которых (CDK1, 2, 3 и 4) непосредственно участвуют в регуляции клеточного цикла. В клетках млекопитающих CDK1 и его партнеры по связыванию циклин A2 и B1 сами по себе могут управлять клеточным циклом. Комплексы циклин-CDK на более ранней фазе клеточного цикла могут помочь активировать комплексы циклин-CDK на более поздней фазе.

Одна и та же CDK может образовывать комплексы с различными циклинами для регулирования разных фаз клеточного цикла. Например, CDK2 может образовывать комплекс с циклином D или E для регулирования фазы G1; образовывать комплекс с циклином A или E для регулирования фазы S; и образовывать комплекс с циклином A для регулирования фазы G2. В то же время CDK4 и CDK6 могут образовывать комплексы с циклинами D1, D2 и D3.

Высокогомологичные циклин-зависимые киназы (CDK) CDK4 и CDK6 в комбинации с циклином D являются ключевыми регуляторами перехода через точку рестрикции R между фазами G1 (рост) и S (репликация ДНК) клеточного цикла. CDK4/6 оказывают свое действие посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb). После фосфорилирования pRb теряет свое ингибирующее действие на транскрипцию генов, способствующих вхождению в S-фазу.

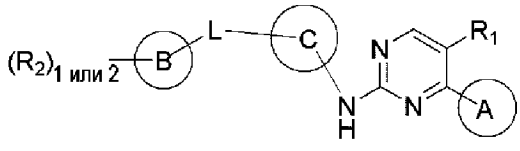
Напротив, специфическое ингибирование активности киназы CDK4/6 эндогенным модулятором белка $p16^{INK4}$ или низкомолекулярными ингибиторами приводит к гипофосфорилированному pRb и остановке клеток в точке рестрикции G1. В качестве основного механизма регуляции точки рестрикции G1 путь, регулируемый этими киназами, изменяется в широком спектре опухолей человека, и, таким образом, ингибирование CDK4/CDK6 в этих опухолях имеет терапевтический эффект, предотвращая деление клеток.

Сохраняется потребность в обеспечении ингибиторов CDK4/6, которые можно применять для лечения нарушений пролиферации клеток, таких как рак.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения формул (I), (II-A)-(II-J) и соединения из приведенных примеров (в совокупности именуемые в настоящем документе как «соединения согласно настоящему изобретению»), которые ингибируют активность циклин-зависимой киназы (CDK), например, CDK2, CDK4 и/или CDK6, и их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер:



(I),

где R_1, R_2, кольцо A, кольцо B, кольцо C и линкер L являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте реализации соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер выбраны из соединений, описанных в приведенных в настоящем документе примерах.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем документе дополнительно предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества (1) соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера; или (2) фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы (такого как гормон-рецептор-положительный, HER2/neu-отрицательный распространенный или метастатический рак молочной железы у женщин в постменопаузе), рака легкого, рака предстательной железы, глиобластомы, лимфомы из клеток мантии, хронического миелоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению рак можно лечить путем ингибирования активности циклин-зависимой киназы (CDK), например, CDK2, CDK4 и/или CDK6.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению рак представляет собой карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, эпидермиса, печени, легкого, пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, носа, головы и шеи, предстательной железы или кожи; гематопоэтическую опухоль лимфоидной линии; гематопоэтическую опухоль миелоидной линии; фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимального происхождения; опухоль центральной или периферической нервной системы; меланому; семеному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродерму; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы; или саркому Капоши.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению соединения согласно настоящему изобретению вводят с любым из описанных в настоящм документе вторых терапевтических агентов, которые также лечат тот же вид рака.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения согласно

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, или фармацевтической композиции, содержащей их, в любом из способов согласно настоящему изобретению, описанных выше. В одном варианте реализации предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, или фармацевтическая композиция, содержащая их, для применения в любом из способов согласно настоящему изобретению, описанных выше. В другом варианте реализации предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, или фармацевтической композиции, содержащей их, для получения лекарственного средства для любого из описанных способов согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Обзор

В настоящем изобретении предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии, такой как терапия рака.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому составу, содержащему соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака. В частности, указанные раковые заболевания могут представлять собой любое из раковых заболеваний, описанных ниже в настоящем документе, таких как колоректальный рак, рак молочной железы (включая ER^+HER2^- распространенный или метастатический или рецидивирующий рак молочной железы у взрослой женщины или женщины в постменопаузе), рак легкого, особенно немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак предстательной железы, глиобластома, лимфома из клеток мантии (MCL), хронический миелоидный лейкоз (CML) и острый миелоидный лейкоз (AML).

В настоящем изобретении также предложен способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы (включая ER^+HER2^- распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы у взрослой женщины или женщины в постменопаузе), рака легкого, особенно немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака предстательной железы, глиобластомы, лимфомы из клеток мантии, хронического миелоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака. В частности, указанные раковые

заболевания выбраны из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы (включая ER^+HER2^- распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы у взрослой женщины или женщины в постменопаузе), рака легкого, особенно немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака предстательной железы, глиобластомы, лимфомы из клеток мантии, хронического миелоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав для применения в терапии, содержащий соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для лечения колоректального рака, рака молочной железы (включая ER^+HER2^- распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы у взрослой женщины или женщины в постменопаузе), рака легкого, особенно немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака предстательной железы, глиобластомы, лимфомы из клеток мантии, хронического миелоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза, причем указанный состав содержит соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Показания к лечению заболевания и потенциальный второй терапевтический агент, применимый для комбинированной терапии, более подробно описаны в разделах ниже.

Следует понимать, что любой вариант реализации, описанный в настоящем документе, включая описанные только в одном из разделов ниже или только в примерах, может быть объединен с любым одним или более дополнительными вариантами реализации изобретения, за исключением случаев, когда это явно не оговорено или иным образом неправомерно/неприменимо.

2. Определения

Термин «гало» или «галоген» в контексте настоящего документа означает галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

Термин «алкил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как «алкокси» или «галогеналкил» и подобных, означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-4 атома углерода, т.е. (C_1-C_4)алкил. В контексте настоящего документа «(C_1-C_4)алкильная» группа означает радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. Примеры включают метил, этил, *н*-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин «алкенил» означает одновалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может быть моно- или полиненасыщенным и может существовать в E- или Z-конфигурации. Если не указано иное, алкенильная группа обычно имеет 2-6 атомов

углерода, т.е. (C_2-C_6)алкенил. Например, «(C_2-C_6)алкенил» означает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

Термин «алкинил» означает одновалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий по меньшей мере одну тройную связь. Если не указано иное, алкинильная группа обычно имеет 2-6 атомов углерода, т.е. (C_2-C_6)алкинил. Например, «(C_2-C_6)алкинил» означает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

Термин «алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный через атом, связывающий кислород, представленный -О-алкилом. Например, «(C_1-C_4)алкокси» включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

Термины «галогеналкил» и «галогеналкокси» означают алкил или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и подобные.

Термины «гидроксиалкил» и «гидроксиалкокси» означают алкил или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одной или более гидроксигруппами.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» включает насыщенные циклические, бициклические, трициклические или полициклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 14 атомов углерода, содержащие указанное количество колец и атомов углерода (например, C_3-C_{14} моноциклический, C_4-C_{14} бициклический, C_5-C_{14} трициклический или C_6-C_{14} полициклический циклоалкил). В некоторых вариантах реализации «циклоалкил» представляет собой моноциклический циклоалкил. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопентил (C_5), циклогексил (C_5), циклопропил (C_3), циклобутил (C_4), циклогептил (C_7) и циклооктил (C_8). В некоторых вариантах реализации «циклоалкил» представляет собой бициклический циклоалкил. Примеры бициклических циклоалкилов включают бицикло[1.1.0]бутан (C_4), бицикло[1.1.1]пентан (C_5), спиро[2.2]пентан (C_5), бицикло[2.1.0]пентан (C_5), бицикло[2.1.1]гексан (C_6), бицикло[3.3.3]ундекан (C_{11}), декагидронафталин (C_{10}), бицикло[4.3.2]ундекан (C_{11}), спиро[5.5]ундекан (C_{11}) и бицикло[4.3.3]додекан (C_{12}). В некоторых вариантах реализации «циклоалкил» представляет собой трициклический циклоалкил. Примеры трициклических циклоалкилов включают адамантин (C_{12}). Если не указано иное, «циклоалкил» имеет от трех до шести атомов углерода.

Термин «арильная группа», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», означает карбоциклическое ароматическое кольцо. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «арильное кольцо», «карбоциклическое ароматическое кольцо», «арильная группа» и «карбоциклическая ароматическая группа». Арильная группа обычно имеет от шести до четырнадцати кольцевых атомов. Примеры включают фенил, нафтил, антраценил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, инденил и подобные. «Замещенная арильная группа» замещена на любом одном

или нескольких замещаемых кольцевых атомов, которые представляют собой кольцевой атом углерода, связанный с водородом.

Термин «гетероциклильная группа» или «гетероциклическая группа» означает моноциклическое неароматическое кольцо с 3-10 членами, содержащее от 1 до 4 гетероатомов в кольце, или полициклическое кольцо с кольцом, состоящим из 7-20 членов и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где указанное полициклическое кольцо имеет одно или более моноциклических неароматических гетероциклических колец, конденсированных с одним или более ароматическими или гетероароматическими кольцами. Каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (например, NO); кислорода; и серы, включая сульфоксид и сульфон. В одном варианте реализации гетероциклильная группа представляет собой бициклическое кольцо, имеющее моноциклическое неароматическое гетероциклическое кольцо, конденсированное с фенильной группой. Типичная полициклическая гетероциклическая группа включает тетрагидроизохинолинил (такой как 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, 2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил и 2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил), изоиндолинил (такой как 2-этилизоиндолин-5-ил, 2-метилизоиндолин-5-ил), индолинил, тетрагидробензо[f]оксазепинил (такой как 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил). Термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический", насыщенный или частично ненасыщенный, также относится к кольцам, которые являются необязательно замещенными. В некоторых вариантах реализации гетероциклильная группа представляет собой 3-14-членную неароматическую систему колец, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («3-14-членный гетероциклил»).

Термин «гетероарил», «гетероароматический», «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа», «гетероароматическое кольцо» и «гетероароматическая группа», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в «гетероаралкиле» или «гетероарилалкокси», относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати кольцевых атомов, выбранных из углерода и по меньшей мере одного (обычно от 1 до 4, чаще 1 или 2) гетероатомов (например, кислорода, азота или серы). «Гетероарил» включает моноциклические кольца и полициклические кольца, в которых моноциклическое гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более другими карбоциклическими ароматическими или гетероароматическими кольцами. Таким образом, «5-14-членный гетероарил» включает моноциклические, бициклические или трициклические системы колец.

Примеры моноциклических 5-6-членных гетероарильных групп включают фуранил (например, 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиразолил (например, 3-пиразолил, 4-

пиразолил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), триазолил (например, 2-триазолил, 5-триазолил), тетразолил (например, тетразолил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пиримидинил, пиридинил и пиридазинил. Примеры полициклических ароматических гетероарильных групп включают карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, акридинил или бензизоксазолил. «Замещенная гетероарильная группа» замещена на любом одном или более замещаемых кольцевых атомов, которые представляют собой кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота, связанный с водородом.

Термин «мостиковая бициклическая группа» относится к системе колец, которая включает два кольца, которые имеют по меньшей мере три соседних кольцевых атома.

В контексте настоящего документа многие фрагменты (например, алкил, алкилен, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил) называют либо «замещенными», либо «необязательно замещенными». Если фрагмент модифицирован одним из этих терминов, если не указано иное, это означает, что любая часть фрагмента, которая известна специалисту в данной области как доступная для замещения, может быть замещена, что включает один или более заместителей. Если присутствует более одного заместителя, каждый заместитель может быть выбран независимо. Такие средства замещения хорошо известны в данной области и/или описаны в настоящем документе. Необязательные заместители могут представлять собой любые заместители, подходящие для присоединения к фрагменту.

Если подходящие заместители не перечислены конкретно, примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими: (C_1-C_5) алкил, (C_1-C_5) гидроксиалкил, (C_1-C_5)галогеналкил, (C_1-C_5)алкокси, (C_1-C_5)галогеналкокси, галоген, гидроксил, циано, амино, -CN, -NO_2, -OR^{c1}, -$NR^{a1}R^{b1}$, -$S(O)_iR^{a1}$, -$NR^{a1}S(O)_iR^{b1}$, -$S(O)_iNR^{a1}R^{b1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$OC(=O)OR^{a1}$, -$C(=S)OR^{a1}$, -$O(C=S)R^{a1}$, -$C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{b1}$, -$C(=S)NR^{a1}R^{b1}$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=S)R^{a1}$,$NR^{a1}C(=S)R^{b1}$, -$O(C=O)NR^{a1}R^{b1}$, -$NR^{a1}(C=S)OR^{b1}$, -$O(C=S)NR^{a1}R^{b1}$, -$NR^{a1}(C=O)NR^{a1}R^{b1}$, -$NR^{a1}(C=S)NR^{a1}R^{b1}$, фенил или 5-6-членный гетероарил. Каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из -H и (C_1-C_5) алкила, необязательно замещенного гидроксилом или (C_1-C_3)алкокси; R^{c1} представляет собой -H, (C_1-C_5)галогеналкил или (C_1-C_5)алкил, где (C_1-C_5)алкил необязательно замещен гидроксилом или (C_1-C_3)алкокси.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или более центров асимметрии и, таким образом, могут существовать в различных стереоизомерных формах, таких как энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или более

стереоизомерами.

Смеси энантиомеров и диастереомеров могут быть разделены на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография на хиральной фазе, высокоэффективная жидкостная хроматография на хиральной фазе, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены с использованием диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза. См., например, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, стр. 268 (EL Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Если соединение обозначено при помощи названия или структуры, которые относятся к одному энантиомеру, то, если не указано иное, указанное соединение имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (его также называют «энантиомерно чистым»). Оптическая чистота представляет собой отношение массы в смеси обозначенного при помощи названия или изображенного энантиомера к общей массе в смеси обоих энантиомеров.

Следует понимать, что если стереохимия описанного соединения обозначена при помощи названия или изображена при помощи структуры, и обозначенная при помощи названия или изображенная структура включает более чем один стереоизомер (например, в случае пары диастереомеров), то включены один из описанных стереоизомеров или любая смесь описанных стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что стереоизомерная чистота обозначенных при помощи названия или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Стереоизомерная чистота в данном случае определяется отношением общей массы в смеси обозначенных при помощи названия или структуры стереоизомеров к общей массе в смеси всех стереоизомеров.

Следует понимать, что если геометрический изомер обозначен при помощи названия или структуры, то изомерная чистота обозначенного при помощи названия или изображенного геометрического изомера составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Чистота геометрического изомера определяется отношением массы обозначенного при помощи названия или изображенного геометрического изомера в смеси к общей массе обоих геометрических изомеров в смеси.

Рацемическая смесь обозначает наличие 50% одного энантиомера и 50% соответствующего другого энантиомера. В настоящее изобретение включены все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и рацемические смеси и диастереомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения, описанные в настоящем документе, также могут включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных соединениях или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Следует понимать, что в синтезируемом соединении происходит некоторое изменение естественного изотопного содержания в зависимости от происхождения химических материалов, используемых в синтезе. Таким образом, препарат соединения, описанного в настоящем документе, будет по своей сути содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Несмотря на это изменение, концентрация стабильных изотопов водорода и углерода в природе невелика и несущественна по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения в соединениях согласно настоящему изобретению. См., например, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в различных таутомерных формах. Термин «таутомеры» или «таутомерный» относится к двум или более взаимопревращаемым соединениям/ заместителям, возникающим в результате по меньшей мере одной формальной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения валентности (например, одинарная связь в двойную связь, тройная связь в одинарную связь или наоборот). Примеры таутомеризации включают таутомеризацию кето-енола, амида-имида, лактама-лактима, енамина-имина и енамина-(другого енамина). Настоящие идеи охватывают соединения в форме таутомеров, которые включают формы, не изображенные структурно. Все такие изомерные формы таких соединений включены в явном виде. Если таутомер соединения является ароматическим, такое соединение является ароматическим. Аналогичным образом, если таутомер соединения представляет собой гетероарил, такое соединение представляет собой гетероарил.

В некоторых случаях существуют таутомерные формы описанных в настоящем документе соединений, такие как таутомерные структуры, показанные ниже:

.

Следует понимать, что когда соединение в настоящем документе представлено структурной формулой или обозначено химическим названием, все другие таутомерные формы, которые могут существовать для указанного соединения, охвачены указанной структурной формулой.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме для лечения или, при необходимости, в форме фармацевтически приемлемой соли.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не обладают чрезмерной токсичностью, не вызывают раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и обладают адекватным

коэффициентом соотношения риска/пользы. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области, например, Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, известных в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, соли валериановой кислоты и подобные. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли аммония и соли $N^+(C_{1-4}$ алкила$)_4^-$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и подобные. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Такие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и обычная методика их получения хорошо известны в данной области. См., например, Stahl et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Bighley et al., в “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.” Eds. Swarbrick and Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, стр. 453-499; Berge et al., “Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(1): 1977.

Термины «композиция» и «состав» используются взаимозаменяемо.

«Субъект» представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, но также может представлять собой животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и подобных), сельскохозяйственных животных (например, коров, овец, свиней, лошадей и подобных) и

лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и подобных).

Термин «вводить» или «введение» относится к способам введения соединения согласно настоящему изобретению или его композиции субъекту или на него. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, внутрисуставные (в суставы), внутривенные, внутримышечные, внутриопухолевые, внутрикожные, внутрибрюшинные, подкожные, пероральные, местные, интратекальные, ингаляционные, трансдермальные, ректальные и подобные. Способы введения, которые можно применять с агентами и способами, описанными в настоящем документе, можно найти, например, в Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, настоящее издание; Pergamon; и Remington 's, Pharmaceutical Sciences (настоящее издание), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к устранению, облегчению или подавлению прогрессирования заболевания, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение может быть назначено после развития или наблюдения одного или нескольких признаков или симптомов заболевания (т.е. терапевтическое лечение). В других вариантах реализации лечение может быть назначено при отсутствии признаков или симптомов заболевания. Например, лечение может быть назначено восприимчивому субъекту до появления симптомов (т.е. профилактическое лечение) (например, с учетом истории симптомов и/или с учетом воздействия патогена). Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить или предотвратить рецидив.

Термины «состояние», «заболевание» и «нарушение» используются взаимозаменяемо.

Как правило, эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, варьируется в зависимости от различных факторов, таких как конкретное лекарственное средство или соединение, фармацевтический состав, путь введения, тип заболевания или нарушения, личность субъекта или реципиента, подвергаемого лечению, и тому подобное, но тем не менее может быть определено обычным образом специалистом в данной области техники. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может быть легко определено средним специалистом в данной области техники обычными методами, известными в данной области техники.

Термин «эффективное количество» означает количество при введении субъекту, которое приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, например, ингибирует, подавляет или уменьшает симптомы состояния, подлежащего лечению у субъекта, по сравнению с контролем. Например, эффективное количество может быть введено в виде единичной лекарственной формы (например, от 1 мг до примерно 50 г в сутки, например, от 1 мг до примерно 5 г в сутки).

«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, эффективное для детектируемого уничтожения или ингибирования роста или распространения раковых клеток; размера или количества опухолей; или другого показателя уровня, стадии, прогрессирования или тяжести рака. Точное требуемое

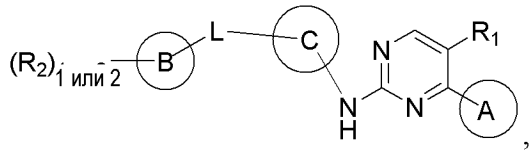
количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от биологического вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного противоракового агента, способа его введения, комбинированного лечения с другими видами терапии и подобного.

Общие химические термины, используемые в приведенных выше формулах, имеют свои обычные значения.

В контексте настоящего документа «ч» относится к часу или часам, «мин» относится к минутам, «Cdk» или «CDK» относится к циклин-зависимой киназе, «pRb» относится к белку ретинобластомы, «MCL» относится к лимфоме из клеток мантии, «AML» относится к острому миелоидному лейкозу, «CML» относится к хроническому миелоидному лейкозу, «Boc» относится к N-трет-бутоксикарбонилу, «ЭА» относится к этилацетату, «ДХМ» относится к дихлорметану, «ДМСО» относится к к диметилсульфоксиду, «ДМА» относится к диметилацетамиду, «ТГФ» относится к тетрагидрофурану, «MtBE» относится к метил-трет-бутиловому эфиру, «ТЭА» относится к триэтиламину, «ФБС» относится к фетальной бычьей сыворотке, «ФСБ» относится к к фосфатно-солевому буферу, «БСА» относится к бычьему сывороточному альбумину, «КТ» относится к комнатной температуре, «mpk» означает миллиграмм на килограмм, «po» относится к per os (пероральному), «qd» означает дозировку один раз в день, «ВЭЖХ» означает жидкостную хроматографию высокого давления, «q2d» означает разовую дозу каждые 2 дня, «q2dx10» означает разовую дозу каждые 2 дня, умноженную на 10, «VSMC» относится к клеткам гладкой мускулатуры сосудов и «XRD» относится к дифракции рентгеновских лучей.

3. Соединения

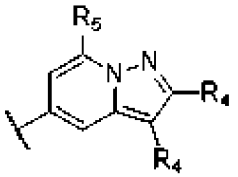
В первом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I):

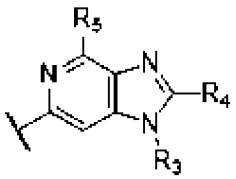


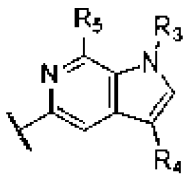
,

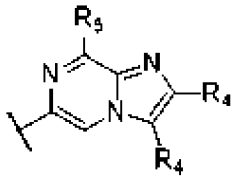
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

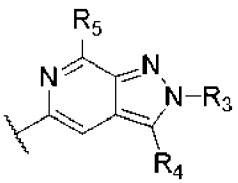
кольцо A представляет собой

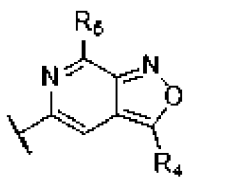


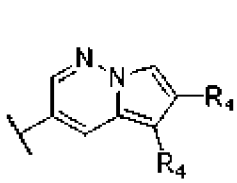
,


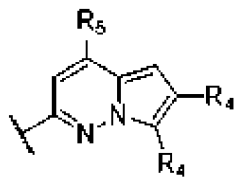
,


,


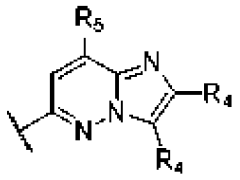
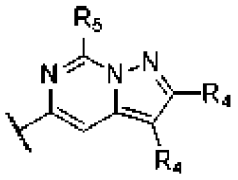
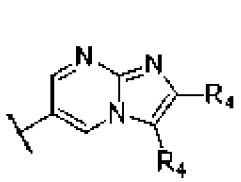
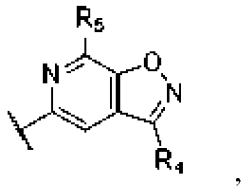
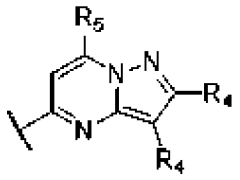
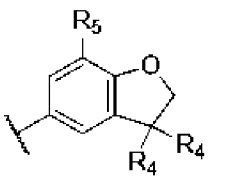
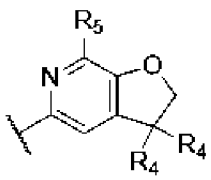
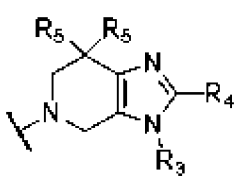
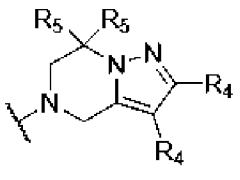
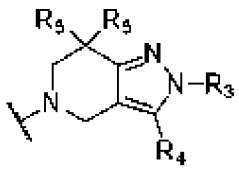
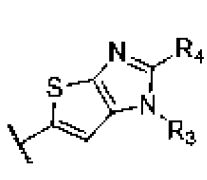
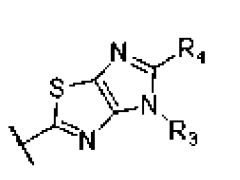
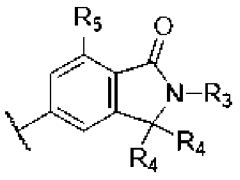
,


,


,


,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

;

кольцо B представляет собой связь, 3-10-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероарил, 5-10-членный гетероциклил, фенил, 5-10-членную мостиковую бициклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или двумя R_{12};

Линкер L представляет собой связь, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qO-$, $-NR^a(CH_2)_q-$,$-C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$ или $-S(O)_2-$;

в каждом случае R^a представляет собой H или CH_3;

R_1 представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

в каждом случае R_2 представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, CN, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nSR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_mR_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 6-14-членный арил, 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, представленный R_2, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси и NR_7R_8; или

когда кольцо B представляет собой 3-10-членный гетероциклил, два R_2, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца B, могут образовывать C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкокси и NR_7R_8;

в каждом случае R_3 независимо выбран из H, дейтерия, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила; где C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, представленный R_3, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила;

в каждом случае R_4 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, CN, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{1-8} алкокси, $C(O)C_{1-8}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила; где каждый C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, представленный R_4, или в группе, представленной R_4, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, -OH, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила; или

две группы R_4, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца A, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещена одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкокси и NR_7R_8;

в каждом случае R_5 представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $C(O)C_{1-4}$ алкил или 3-6-членный гетероциклил;

в каждом случае R_6 независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 6-14-членный арил, 5-14-членный гетероарил, где каждый C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 6-14-членный арил, 5-14-членный гетероарил, представленный R_6, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, CN, -OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и NR_7R_8;

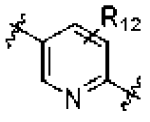
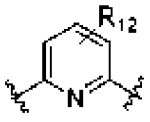
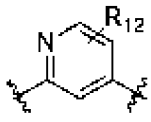
в каждом случае R_7 и R_8 независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или циклопропил;

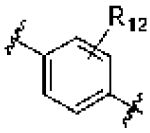
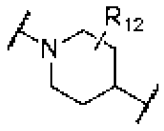
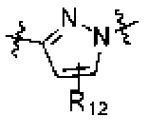
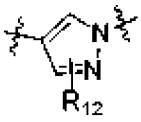
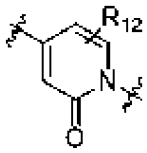
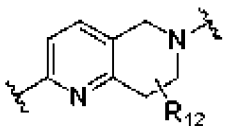
в каждом случае R_{12} представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, CN, NH_2, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил; где C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, представленный R_{12}, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, CN, -OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкокси;

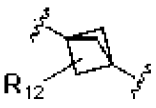
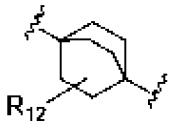
q равен 0, 1 или 2.

n равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

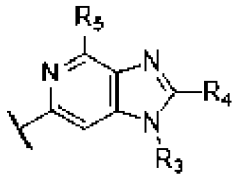
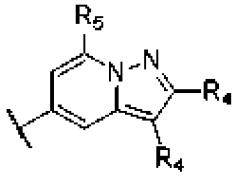
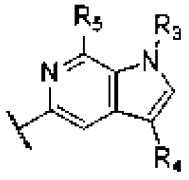
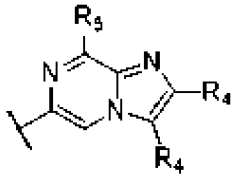
m равен 0, 1 или 2.

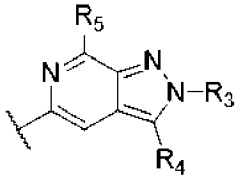
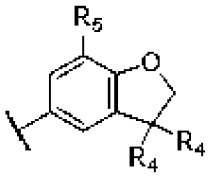
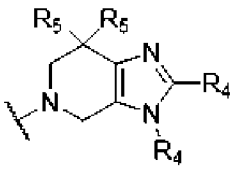
Во втором варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, представленное структурной формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо C представляет собой  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 или  , и остальные переменные такие, как определено в первом варианте реализации.

В третьем варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно первому или второму варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо А представляет собой

 ,  ,  ,  ,

 ,  или  ;

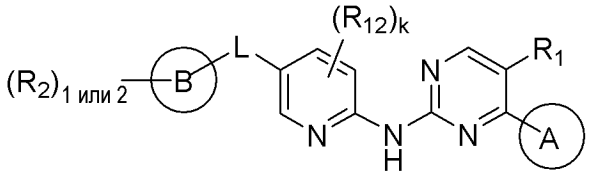
при этом:

в каждом случае R_3 представляет собой H, дейтерий, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный -OH, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный -OH;

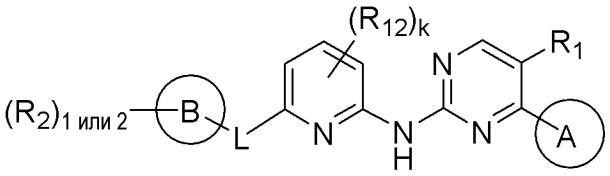
в каждом случае R_4 представляет собой H, дейтерий, галоген, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фтором, C_{2-4} алкенил, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный метилом, или 3-6-членный гетероциклил; или две группы R_4, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца А, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, CN, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси и NR_7R_8;

R_5 представляет собой H, дейтерий, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси, и остальные переменные являются такими, как определено в первом и/или втором варианте реализации.

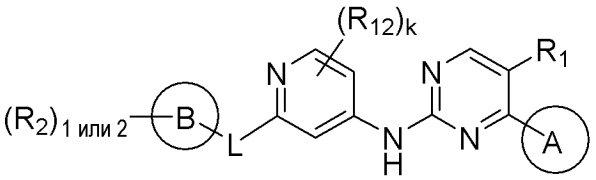
В четвертом варианте реализации настоящего изобретения соединение структурной формулы (I) представлено структурными формулами (II-A)-(II-J):


(R12)k
L
R1
(R2)1 или 2
B
N
N
N
H
N
A

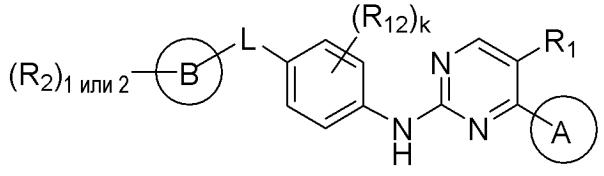
(II-A);

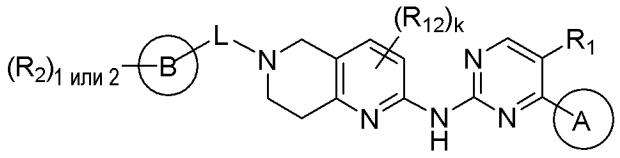

(R12)k
R1
(R2)1 или 2
B
L
N
N
H
N
A

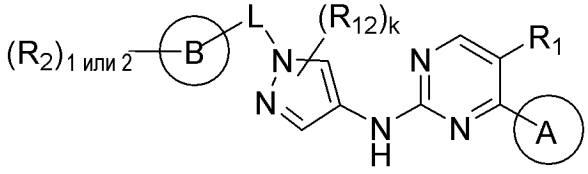
(II-B);

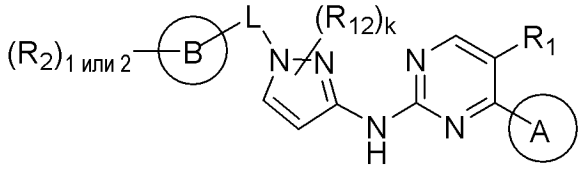

(R12)k
R1
N
N
(R2)1 или 2
B
L
N
H
N
A

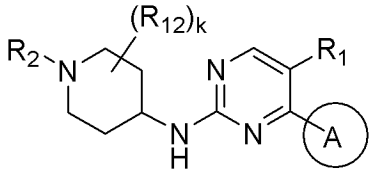
(II-C);

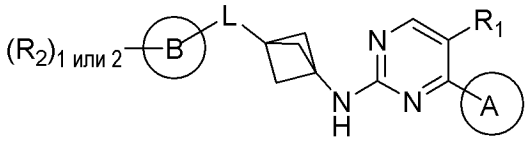

(II-D);

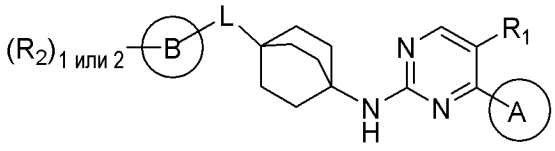

(II-E);


(II-F);


(II-G);


(II-H);


(II-I); или


(II-J);

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_{12} представляет собой H, F, Cl, CH_3 или CF_3; и k равен 0, 1 или 2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором и/или третьем варианте(-ах) реализации.

В пятом варианте реализации настоящего изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где L представляет собой связь, $-(CH_2)-$, $-O(CH_2)-$, $-C(=O)-$ или $-S(O)_2-$, и остальные

переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем и/или четвертом варианте(-ах) реализации.

В шестом варианте реализации настоящего изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо B представляет собой 4-10-членный гетероциклил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами R_2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом и/или пятом варианте(-ах) реализации изобретения.

В седьмом варианте реализации настоящего изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_2R_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NHR_7$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_2R_6$, C_{3-8} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил; или

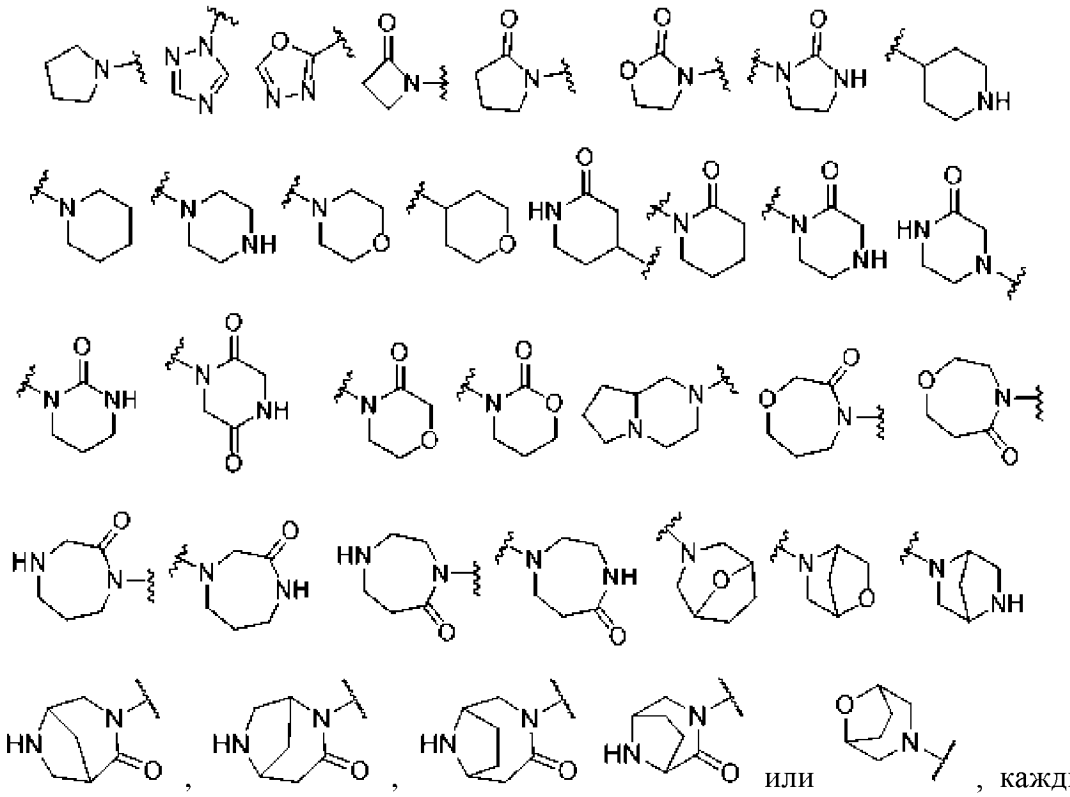
два R_2, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца B, образуют 3-6 гетероциклил (когда кольцо B представляет собой 3-10-членный гетероциклил), необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и NR_7R_8;

в каждом случае R_6 независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, фенил, 5-6-членный гетероарил, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, фенил, 5-6-членный гетероарил, представленный R_6, необязательно замещен галогеном, CN, -OH, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси или NR_7R_8; и

n равен 0, 1 или 2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом и/или шестом варианте(ах) реализации изобретения.

В восьмом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_1 представляет собой H, F, Cl или CH_3, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом и/или седьмом варианте(-ах) реализации.

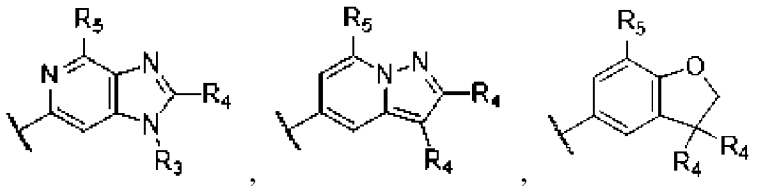
В девятом варианте реализации настоящего изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо B представляет собой

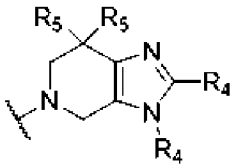


, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом и/или восьмом варианте(-ах) реализации изобретения.

В десятом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, C_{3-4} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; и n представляет собой 0, 1 или 2; или два R_2, присоединенных к одному и тому же кольцевому атому кольца B, образуют 3-6 гетероциклил, когда кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом и/или девятом варианте(-ах) реализации изобретения.

В одиннадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо A представляет собой





, и остальные переменные являются такими, как определено в первом,

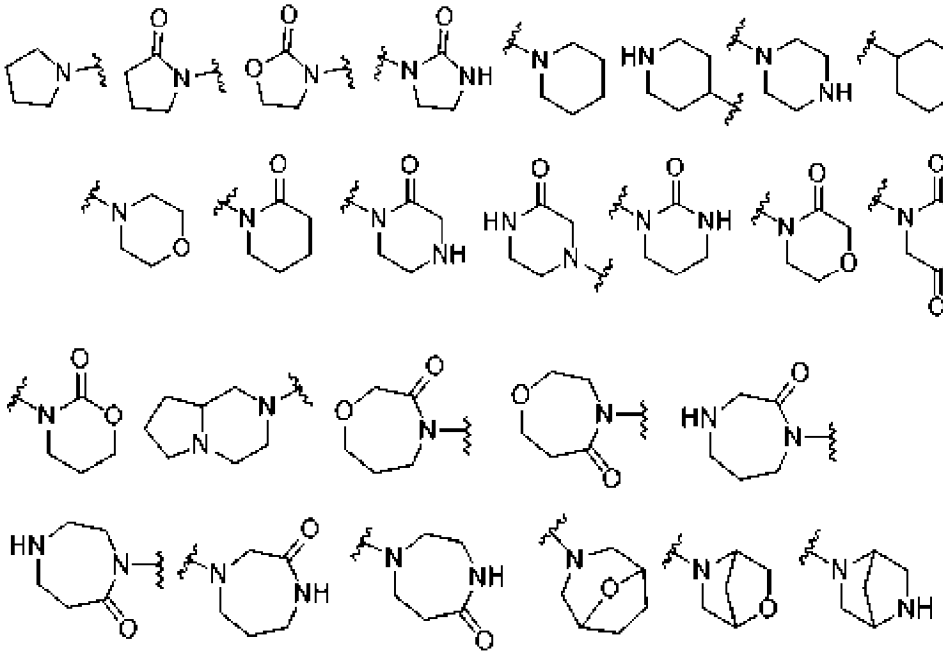
втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом и/или десятом варианте(-ах) реализации.

В двенадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_1 представляет собой H или F, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом и/или одиннадцатом варианте(-ах) реализации.

В тринадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый пример R_3 представляет собой H, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный -OH, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный -OH; в каждом случае R_4 представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, циклопентил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил; и в каждом случае R_5 представляет собой H, F, CN, метокси, $OCHF_2$, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом и/или двенадцатом варианте(-ах) реализации изобретения.

В четырнадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где L представляет собой связь, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом и/или тринадцатом варианте(-ах) реализации изобретения.

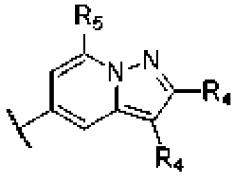
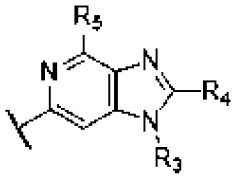
В пятнадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо B представляет собой



, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом,

седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом и/или четырнадцатом варианте(-ах) реализации изобретения.

В шестнадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} гидроксиалкил , NH_2, $N(CH_3)_2$, NHциклопропил, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-3}$ алкил, циклопропил, азетидинил, необязательно замещенный F, оксетанил, морфолинил, пиперидинил, тетрагидро-2H-пиранил, или два R_2, присоединенных к одному и тому же кольцевому атому кольца B, образуют 2,5-пирролидиндионил или 2-пирролидонил, когда кольцо B представляет собой пиперидинил; и n равен 0, 1 или 2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, четвертом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, девятом, одиннадцатом, двенадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом и/или пятнадцатом варианте(-ах) реализации.

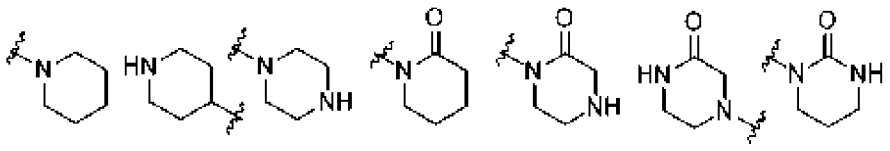
В семнадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо A представляет собой  или  , и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом и/или шестнадцатом варианте(-ах) реализации.

В восемнадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где в каждом случае R_3 представляет собой H или C_{1-3} алкил; в каждом случае R_4 представляет собой H или C_{1-3} алкил; и в каждом случае R_5 представляет собой H, F или OMe, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом и/или семнадцатом варианте(-ах) реализации.

В девятнадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_1 представляет собой H, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом и/или восемнадцатом варианте(-ах) реализации.

В двадцатом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо C не замещено, и остальные переменные являются такими, как определено в первом,

втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом и/или девятнадцатом варианте(-ах) реализации.

В двадцать первом варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где кольцо B представляет собой  , каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_2, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом и/или двадцатом варианте(-ах) реализации.

В двадцать втором варианте реализации изобретения соединение структурной формулы (I), (II-A)-(II-J) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} гидроксиалкил, NH_2, $N(CH_3)_2$, NHциклопропил, и остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом и/или двадцать первом варианте(-ах) реализации.

В одном варианте реализации соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер выбирают из соединений формул (I), (II-A)-(II-J) в примерах.

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям согласно настоящему изобретению (радиоактивно-меченым, флуоресцентно-меченым и т.д.), которые могут быть использованы не только в методах визуализации, но также в анализах, как in vitro, так и in vivo , для локализации и количественного определения CDK в образцах тканей, включая ткани человека, и для идентификации лигандов CDK путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно меченое» соединение представляет собой соединение согласно настоящему изобретению, в котором один или несколько атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е., природного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению,

включают, но не ограничиваются ими, ^{2}H (также написанные как D для дейтерия), ^{3}H (также написанные как T для трития), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I и ^{131}I. Радионуклид, входящий в состав настоящих радиоактивно меченых соединений, будет зависеть от конкретного применения такого радиоактивно меченого соединения.

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для включения радиоизотопов в соединения согласно настоящему изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и рядовой специалист в данной области техники легко распознает методы, применимые к соединениям согласно настоящему изобретению.

Меченое соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение), которое помечено, можно оценить на предмет его способности связывать CDK путем отслеживания изменения его концентрации при контакте с CDK, посредством отслеживания метки. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с CDK (т.е. стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с CDK напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение является меченым, а тестируемые соединения являются немечеными. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения отслеживают, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестируемым соединением, и таким образом устанавливают относительную аффинность связывания тестируемого соединения.

В одном варианте осуществления реализации соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где один или несколько атомов водорода заменены дейтерием.

4. Заболевания, поддающиеся лечению, и способ лечения

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению являются селективными ингибиторами CDK2, CDK4 и/или CDK6 и, следовательно, применимы для лечения заболевания или нарушения, характеризующегося аномальной пролиферацией клеток, которая может быть ингибирована сниженной активностью комплексов CDK-циклин, включающих CDK2, CDK4 и/или CDK6.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению избирательно ингибируют CDK4/6 по сравнению с CDK2, при этом отношение значений IC_{50} для последнего (CDK2) к первому (CDK4/6) составляет по меньшей мере примерно 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 800, 1000, 2000 или более.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению избирательно ингибируют CDK4 по сравнению с CDK6, при этом отношение значений

IC_{50} для последнего (CDK6) к первому (CDK4) составляет по меньшей мере примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 50 или более.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению избирательно ингибируют CDK2 по сравнению с CDK4, при этом отношение значений IC_{50} для последнего (CDK4) к первому (CDK2) составляет по меньшей мере примерно 2, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 60, 80, 100 или больше.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют CDK2/4/6 с аналогичными значениями IC_{50}, например, значениями IC_{50} в пределах 10-, 5-, 3- или 2-кратных. Такие соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака с амплификацией или повышенной экспрессией циклина D1 или E1 или E2.

CDK2 является каталитической субъединицей комплекса CDK-циклин, активность которого ограничена фазой G1-S клеточного цикла, на которой клетки вырабатывают белки, необходимые для митоза, и реплицируют свою ДНК. CDK2 образует комплекс с циклином E или A. Циклин E связывает фазу CDK2 G1, которая необходима для фазового перехода G1 в S. С другой стороны, связывание CDK2 с циклином A необходимо для прохождения S-фазы.

Хотя CDK2 в основном является несущественным в клеточном цикле нормально функционирующих клеток, он имеет решающее значение для аномальных процессов роста раковых клеток. Сверхэкспрессия циклина E происходит во многих опухолевых клетках, в результате чего клетки становятся зависимыми от CDK2 и циклина E. Аномальная активность циклина E наблюдается при раке молочной железы, легкого, колоректальном раке, раке желудка и костей, а также при лейкозе и лимфоме. Аналогичным образом, аномальная экспрессия циклина A2 ассоциирована с хромосомной нестабильностью и пролиферацией опухоли, в то время как ингибирование приводит к снижению роста опухоли. Таким образом, CDK2 и его партнеры по связыванию циклина представляют собой возможные терапевтические мишени для новых противораковых терапевтических средств. Доклинические модели показали предварительный успех в ограничении роста опухоли, а также наблюдалось снижение побочных эффектов текущих химиотерапевтических препаратов.

Например, Caldon et al. (Mol Cancer Ther 11(7):1488-1499, 2012) сообщили, что циклин E2 включен в несколько профилей экспрессии генов, которые предсказывают прогрессирование заболевания при резистентном к тамоксифену или метастатическом раке молочной железы, а высокая экспрессия CycE2 была характерна для люминального B-подобного и HER2-подтипов рака молочной железы, и была сильным прогностическим фактором более короткой выживаемости без отдаленных метастазов после эндокринной терапии. Кроме того, клетки рака молочной железы, резистентные к тамоксифену (MCF-7 TAMR), сверхэкспрессировали циклин E2; и экспрессия циклина E1 либо E2 в клетках рака молочной железы T-47D придавала острую антиэстрогенную резистентность, что позволяет предположить, что сверхэкспрессия циклина E способствует антиэстрогенной

резистентности клеток, резистентных к тамоксифену. Пролиферация резистентных к тамоксифену клеток ингибировалась РНКи-опосредованным нокдауном циклина E1, циклина E2 или CDK2. Кроме того, эктопическая экспрессия циклина E1 или E2 также снижала чувствительность к ингибированию CDK4, но не CDK2. К тому же, ингибирование CDK2 клеток, сверхэкспрессирующих E-циклин, и клеток, резистентных к тамоксифену, восстанавливало чувствительность к тамоксифену или ингибированию CDK4.

Эти данные демонстрируют, что сверхэкспрессия циклина E2 является потенциальным механизмом резистентности как к эндокринной терапии, так и к ингибированию CDK4, а ингибиторы CDK2 могут, в свою очередь, преодолевать такую резистентность и могут быть полезными в качестве компонента комбинированной терапии при эндокринно-резистентных заболеваниях, поскольку они эффективно ингибируют сверхэкспрессию циклина E1 и E2 в клетках и повышают эффективность других терапевтических средств. Аналогичным образом, ожидается, что рассматриваемые соединения, обладающие мощной ингибирующей активностью в отношении как CDK2, так и CDK4, будут эффективны против раковых клеток, которые являются как нерезистентными, так и резистентными к эндокринной терапии или ингибированию CDK4.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут обладать сильным ингибирующим действием в отношении как CDK2, так и CDK4 (например, независимо <10 нМ, <5 нМ, <1 нМ уровня значений IC_{50}), и, таким образом, эффективны для лечения резистентного к тамоксифену или метастатического рака молочной железы, такого как резистентный к тамоксифену или метастатический рак молочной железы со сверхэкспрессией CycE.

Значения IC_{50} соединений согласно настоящему изобретению против CDK2/4/6 можно измерить, например, с помощью способов, описанных в Примерах 1-3 (включенных в настоящий документ посредством ссылки).

В частности, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены при лечении рака. В других вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению пригодны для лечения хронических воспалительных заболеваний, таких как артрит и муковисцидоз.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, в частности рака, описанного в настоящем документе, у млекопитающего, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

В родственном аспекте настоящее изобретение направлено на применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения рака, в частности рака, описанного в настоящем документе.

В другом родственном аспекте соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для получения лекарственного средства для лечения рака, в

частности, рака, описанного в настоящем документе.

В другом родственном аспекте настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения при лечении рака, в частности, рака, описанного в настоящем документе.

В соответствии с любым из вышеперечисленных родственных аспектов настоящего изобретения CDK4 и CDK6 могут модулировать свои эффекты на клеточный цикл частично посредством фосфорилирования pRb. Таким образом, некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать фосфорилирование pRb посредством ингибирования активности CDK4/6 и, таким образом, ингибирования пролиферации клеток и/или роста опухоли при любом типе рака, при котором клетки пролиферируют и содержат функциональный интактный ген Rb1, кодирующий pRb.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению пригодны для лечения рака pRb^+, такого как колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, хронический миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз (Fry et al., Mol. Cancer Ther. 3(11):1427, 2004), лимфома из клеток мантии (Marzec et al., Blood 108(5):1744, 2006), рак яичника (Kim et al., Cancer Research 54:605, 1994), рак поджелудочной железы (Schutte et al., Cancer Research 57:3126, 1997), злокачественная меланома и метастатическая злокачественная меланома (Maelandsmo et al., British Journal of Cancer 73:909, 1996) у млекопитающих. Также ожидается, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены при лечении рабдомиосаркомы (Saab et al., Mol. Cancer. Ther. 5 (5): 1299, 2006) и множественной миеломы (Baughn et al., Cancer Res. 66 (15): 7661, 2006), включая рецидивирующую рефрактерную множественную миелому у млекопитающих (например, человека).

Между тем, Zhang et al. (Nature dx.doi.org/10.1038/nature25015, 2017) сообщили, что ингибирование CDK4/6 in vivo может привести к снижению фосфорилирования и, следовательно, к усилению деградации лигазы Cullin 3^{SPOP} E3 (с помощью APC/C Cdh1), что, в свою очередь, приводит к повышению уровней PD-L1 на поверхности опухолевых клеток и снижению количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) в опухолях мыши и в образцах первичного рака предстательной железы человека. Другими словами, ингибирование CDK4/6 in vivo повышает уровни белка PD-L1 и способствует повышению устойчивости к терапии иммунными контрольными точками, нацеленной на PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1) и PD-L1 (лиганд для PD-1). С другой стороны, сочетание лечения ингибитором CDK4/6 с иммунотерапией против PD-1 усиливает регрессию опухоли и значительно улучшает общую выживаемость в моделях опухолей на мышах.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 для повышения терапевтической эффективности в отношении рака у человека.

Ингибиторы PD-1 и PD-L1, которые можно применять с соединениями согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники. Ингибиторы PD-1 включают моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, специфичные для PD-1. Примеры ингибиторов PD-1 включают пембролизумаб (Кейтруда), ниволумаб (Опдиво) и цемиплимаб (Либтайо). Ингибиторы PD-L1 включают моноклональные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, специфичные для PD-L1. Примеры ингибиторов PD-L1 включают атезолизумаб (Тецентрик), авелумаб (Бавенсио) и дурвалумаб (Имфинзи).

Дополнительный ингибитор иммунных контрольных точек, который можно применять с соединениями согласно настоящему изобретению для повышения терапевтической эффективности при раковых заболеваниях человека, включает моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, специфичные для CTLA-4, такие как ипилимумаб (Ервой).

Дополнительный ингибитор иммунных контрольных точек, который можно применять с соединениями согласно настоящему изобретению для повышения терапевтической эффективности при раковых заболеваниях человека, включает биспецифические моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, специфичные для PD-1 и PD-L1, или комбинацию моноклональных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, специфичных для PD-1 и PD-L1 или PD-1 и CTLA-4 и т.д.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибитором Tyr-киназы, например, ингибиторами рецепторной Tyr-киназы (RTK), для повышения терапевтической эффективности при раковых заболеваниях человека. Примеры ингибиторов Tyr-киназы включают ингибиторы ALK (такие как кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригатиниб), ингибиторы Bcr-Abl (такие как босутиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, понатиниб), ингибитор BTK (например, ибрутиниб), ингибитор c-Met (например, такие как кризотиниб, кабозантиниб), ингибитор EGFR (например, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб), ингибитор JAK (например, руксолитиниб, тофацитиниб), ингибитор MEK1/2 (например, траметиниб), ингибитор PDGFR (например, акситиниб, гефитиниб, иматиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб), ингибитор RET (например, вандетаниб), ингибиторы киназы семейства Src (например, босутиниб, дазатиниб, понатиниб, вандетаниб) и ингибиторы семейства VEGFR (например, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб).

Дополнительные подходящие ингибиторы киназ, которые можно применять в комбинации с рассматриваемыми соединениями, а также показания для лечения рака описаны в Bhullar et al., Molecular Cancer 17:48, 2018 (полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки).

Дополнительные ингибиторы RTK включают моноклональные антитела и их

антигенсвязывающие фрагменты, включая моноклональные антитела против EGFR, такие как цетуксимаб (эффективен для лечения, например, рака легкого, колоректального рака и рака головы и шеи), и моноклональные антитела против HER2, такие как трастузумаб (эффективен для лечения, например, рака молочной железы).

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с антагонистом передачи сигналов гормональных рецепторов, таким как описанные ранее для лечения рака молочной железы.

Раковые заболевания, поддающиеся лечению соединениями согласно настоящему изобретению, включают: неходжкинскую лимфому; злокачественную мезотелиому; немелкоклеточный рак легкого; холангиокарциному; саркому мягких тканей; глиобластому; (рецидивирующую) опухоль головного мозга; метастазы в головной мозг, вторичные по отношению к гормон-рецептор-положительному раку молочной железы, немелкоклеточную карциному легкого, меланому (включая меланому, положительную по отношению к экспрессии цикла D1); (рецидивирующий или персистирующий) рак эндометрия; (рецидивирующую или метастатическую) плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC); гепатоцеллюлярную карциному; плоскоклеточную карциному пищевода (ПКР); аденокарциному пищевода (ADC); почечно-клеточную карциному и уротелиальный рак.

В некоторых вариантах реализации раковые заболевания, поддающиеся лечению, включают: карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, эпидермиса, печени, легкого (включая МРЛ и НМРЛ), пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, носа, головы и шеи, предстательной железы или кожи; гематопоэтическую опухоль лимфоидной линии; гематопоэтическую опухоль миелоидной линии; фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимального происхождения; опухоль центральной или периферической нервной системы; меланому; наследственную меланому; семеному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродерму; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы; саркому Капоши, плоскоклеточный рак, саркому; или опухоль мезенхимального происхождения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гематопоэтическая опухоль лимфоидной линии представляет собой лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому или лимфому Беркетта.

В некоторых вариантах реализации опухоль центральной или периферической нервной системы представляет собой астроцитому, нейробластому, глиому или шванному.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, мультиформную глиобластому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ALL) и лимфому из клеток мантии.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из: колоректального рака, лимфомы из клеток мантии, рака молочной железы (включая распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы), рака поджелудочной железы, рака яичника, глиобластомы, острого миелоидного лейкоза и рака легкого, особенно НМРЛ.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ, рак поджелудочной железы, рак яичника или метастатический рак молочной железы, и лечение включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной комбинации соединения согласно настоящему изобретению и гемцитабина HCl.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой НМРЛ, рак поджелудочной железы, рак яичника или метастатический рак молочной железы, где лекарственное средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению, также включает гемцитабин HCl, или его следует вводить одновременно, раздельно или последовательно с гемцитабином HCl.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими агентами для лечения НМРЛ, рака поджелудочной железы, рака яичника и метастатического рака молочной железы. Например, соединение согласно настоящему изобретению можно применять в одновременной, раздельной или последовательной комбинации с гемцитабином HCl при лечении НМРЛ, рака поджелудочной железы, рака яичника или метастатического рака молочной железы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, глиобластомы, острого миелоидного лейкоза и рака легкого.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому или астроцитому, и для лечения применяют терапевтически эффективную комбинацию согласно настоящему изобретению и темозоломида. Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить одновременно, раздельно или последовательно с темозоломидом.

Лечение рака молочной железы

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака молочной железы.

Рак молочной железы представляет собой значительное бремя для здоровья во всем мире, и только на его долю приходилось ~ 7% всех смертей, связанных с раком, в США в 2016 году. Из всех видов рака молочной железы около 75% диагностируются как гормон-рецептор-положительный (HR^+) рак молочной железы, который экспрессирует рецептор эстрогена (ER) и/или прогестероновый рецептор (PgR) и, как правило, зависит от сигнального пути ER для роста и выживания. То есть, рак молочной железы HR^+ использует биологические функции пути ER для стимулирования роста, развития и прогрессирования рака молочной железы. Между тем, зависимость HR^+ рака молочной

железы от передачи сигналов ER сделала такой рак молочной железы терапевтической мишенью для агентов эндокринной терапии, которые нацелены на сигнальный путь эстрогена, таких как ингибиторы ароматазы (AI; включая летрозол, анастрозол и эксеместан), селективные модуляторы ER (тамоксифен) и селективные регуляторы ER (фулвестрант) и другие.

Хотя эндокринная терапия составляет основу лечения HR^+ рака молочной железы, эффективность эндокринной терапии ограничена высокими показателями как ранее существовавшей резистентности de novo, так и резистентности, приобретенной во время лечения, из-за наличия альтернативного пути выживания или «эвакуации». Путь ER и многие известные пути эвакуации действуют через путь циклин D-CDK4/6 -ингибитор пути CDK4 (INK4)-ретинобластома (Rb), способствуя росту опухоли. Таким образом, нацеливание как на ER, так и на пути циклина D-CDK4/6-INK4-Rb в комбинации обычно приводит к более обширному ингибированию роста опухоли и предотвращает активацию путей эвакуации, исключая развитие резистентности к эндокринной терапии. См. Sammons et al., Current Cancer Drug Targets 17: 637-649, 2017.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой рак молочной железы pRb+. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой гормон-рецептор-(HR)-положительный (например, положительный по рецептору эстрогена (ER^+), положительный по рецептору прогестерона (PR^+) или ER^+PR^+), HER2/neu-отрицательный рак, включая HR^+HER2^- или ER^+HER2^-, распространенный или метастатический или рецидивирующий рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации HR^+HER2^- или ER^+HER2^- распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы встречается у взрослой женщины или женщины в постменопаузе.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют либо отдельно, либо вместе с ингибитором ароматазы (который ингибирует выработку эстрогена) для лечения HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического или рецидивирующего рака молочной железы. В некоторых вариантах реализации ингибитор ароматазы временно инактивирует ароматазу (например, анастрозол (ARIMIDEX®) и летрозол (FEMARA®)). В некоторых вариантах реализации ингибитор ароматазы перманентно инактивирует ароматазу (такой как экземестан (AROMASIN®)).

В некоторых вариантах реализации соединение(-я) согласно настоящему изобретению применяют с соединением, которое препятствует способности эстрогена стимулировать рост клеток рака молочной железы, таким как селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM), который связывается с рецептором эстрогена для предотвращения связывания эстрогена, таким как тамоксифен (NOLVADEX®) и торемифен (FARESTON®). Тамоксифен более 30 лет используется для лечения рака молочной железы типа HR^+.

В некоторых вариантах реализации соединение(-я) согласно настоящему

изобретению применяют с чистым антиэстрогеном, не обладающим активностью агониста эстрогена, таким как фулвестрант (FASLODEX®).

В некоторых вариантах реализации HR-положительный, HER2-отрицательный распространенный или метастатический или рецидивирующий рак молочной железы встречается у женщины в постменопаузе. В некоторых вариантах реализации HR-положительный, HER2-отрицательный распространенный или метастатический или рецидивирующий рак молочной железы прогрессировал после приема терапии, изменяющей гормоны пациента (например, эстрогена и/или прогестерона), или ухудшился после лечения другой гормональной терапией.

В некоторых вариантах реализации соединение(-я) согласно настоящему изобретению применяют у пациента, подвергающегося абляции яичника или перенесшего абляцию яичника. В некоторых вариантах реализации абляцию яичника проводят путем овариэктомии или лучевой терапии.

В некоторых вариантах реализации соединение (-я) согласно настоящему изобретению применяют с соединением, которое временно подавляет функцию яичников (например, выработку эстрогена и/или прогестерона). Такое соединение включает агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или агонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (LH-RH), включая гозерелин (ZOLADEX®) и лейпролид (LUPRON®).

В некоторых вариантах реализации соединение(-я) согласно настоящему изобретению применяют с соединением, которое ингибирует CYP3A4, таким как ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, хлорамфеникол, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, нефазодон, кобицистат, амиодарон, апрепитант, верапамил, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, миконазол, бергамоттин, циметидин, ципрофлоксацин, циклоспорин, донедарон, флувоксамин, иматиниб, валериана, бупренорфин, кафестол, цилостазол, фосапрепитант, габапентин, ломитапид, орфенадрин, ранитидин, ранолазин, такролимус, тикагрелор, вальпроевая кислота, амлодипин, каннабидиол, дитиокарбамат, мифепристон, норфлоксацин, делавирдин, гестоден, мибефрадил, карамболы, расторопша пятнистая, ниацинамид, гинкго билоба, пиперин, изониазид и кверцетин.

В некоторых вариантах реализации соединение(-я) согласно настоящему изобретению применяют с ингибитором IGF-1/IGF-2, таким как моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент против IGF-1/IGF-2. Примеры антител включают ксентузумаб, гуманизированное моноклональное антитело против IgG1.

В некоторых вариантах реализации соединение(-я) согласно настоящему изобретению применяют с соединением, которое ингибирует PI3K. Считается, что ингибирование PI3K снижает уровни циклина D1 и других циклинов G1-S, отменяет фосфорилирование pRb и ингибирует активацию транскрипционных программ S-фазы. Типичные ингибиторы PI3K для применения с соединениями согласно настоящему изобретению включают иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисиб, перифозин,

бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, копанлисиб, дактолисиб и воксталисиб.

В некоторых вариантах реализации млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой человека, например, взрослую женщину, имеющую рак молочной железы (например, женщину в постменопаузе или взрослую женщину, имеющую положительный по рецептору гормона (HR), человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2)-отрицательный распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы, прогрессирующий после приема терапии, которая изменяет гормоны пациента).

Кроме того, некоторые соединения по настоящему изобретению проявляют предпочтительное свойство, заключающееся в том, что они способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Следственно, такие соединения способны проникать в мозг и, таким образом, полезны при лечении первичных и метастатических опухолей головного мозга, при которых клетки пролиферируют и содержат функциональный интактный ген Rb1. Примеры таких pRb^+ опухолей головного мозга включают глиобластому, а также медуллобластому и астроцитому (Lee et al., Science 235:1394, 1987).

Темозоломид представляет собой цитотоксический агент, алкилирующий ДНК, используемый для лечения опухолей головного мозга, включая глиобластому и астроцитому (Friedman et al., Clin. Cancer Res. 6(7):2585-2597, 2000), включая метастазы в головном мозге от меланомы, рака молочной железы и НМРЛ (Siena et al., Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/mdp343, 2009). Темозоломид взаимодействует с ДНК, вызывая ее химическую модификацию/повреждение (Marchesi et al., Pharmacol. Res. 56 (4): 275-287, 2007). Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с темозоломидом для лечения первичных и метастатических pRb^+ опухолей головного мозга, таких как глиобластома и астроцитома, например, если такие метастазы происходят от меланомы, рака молочной железы или НМРЛ.

5. Фармацевтические композиции

В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, которые содержат любое из соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» и «фармацевтически приемлемый носитель» относятся к веществу, которое способствует составлению и/или введению активного агента субъекту и/или его абсорбции субъектом и может быть включено в композиции согласно настоящему изобретению без оказания значительного токсикологического воздействия на субъекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ включают воду, NaCl, физиологические растворы, раствор Рингера с лактатом, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, дезинтегранты, смазки, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (например, раствор Рингера),

спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители, и подобные. Такие препараты можно стерилизовать и, при необходимости, смешивать со вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и подобные, которые не вступают в повреждающую реакцию с соединениями, предложенными в настоящем документе, или не препятствуют их активности. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что другие фармацевтические носители и вспомогательные вещества пригодны для применения с описанными соединениями.

Указанные композиции необязательно дополнительно содержат один или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы соединение согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, в комбинации с введением одной или более других терапевтических схем (например, Gleevec или других ингибиторов киназы, интерферона, трансплантации костного мозга, ингибиторов фарнезилтрансферазы, бисфосфонатов, талидомида, противораковых вакцин, гормональной терапии, антител, радиации и т.д.). Например, дополнительные терапевтические агенты для совместного введения или включения в фармацевтическую композицию с соединением согласно настоящему изобретению могут представлять собой другой один или более противораковых агентов.

Как описано в настоящем документе, композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который в контексте настоящего документа включает любые возможные растворители, разбавители или другой носитель, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и подобные, подходящие для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, пятнадцатое издание, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1975) раскрыты различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда любая обычная среда-носитель несовместима с соединениями согласно настоящему изобретению, например, потому, что вызывает какой-либо нежелательный биологический эффект или иным образом отрицательно взаимодействует с любым другим компонентом (-ами) фармацевтической композиции, предполагается, что ее применение входит в объем настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются ими, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные

вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли; такой пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные средства, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции.

6. Составы

Настоящее изобретение также охватывает класс композиций, содержащих активные соединения согласно настоящему изобретению в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или разбавителями и/или адъювантами (в совокупности называемыми в настоящем документе «материалами-носителями») и, при необходимости, другими активными ингредиентами.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен фармацевтический состав для лечения рака, в частности рака, описанного в настоящем документе, содержащий соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен фармацевтический состав для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из колоректального рака, лимфомы из клеток мантии, рака молочной железы (включая ER^+HER2^- распространенный или метастатический или рецидивирующий рак молочной железы у взрослой женщины или женщины в постменопаузе), глиобластомы, острого миелоидного лейкоза и рака легкого, особенно НМРЛ, причем указанный состав содержит соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен фармацевтический состав для лечения глиобластомы или астроцитомы, содержащий соединение согласно настоящему изобретению и темозоломид вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложен фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и темозоломид вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен фармацевтический состав для лечения НМРЛ, рака поджелудочной железы, рака яичника или метастатического рака молочной железы (включая ER^+HER2^- распространенный или метастатический или рецидивирующий рак молочной железы у взрослой женщины или

женщины в постменопаузе), причем указанный состав содержит соединение согласно настоящему изобретению и гемцитабин HCl вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложен фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и гемцитабин HCl вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Активные соединения согласно настоящему изобретению вводят любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, предназначенной для указанного пути введения, в дозировке, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно, например, вводить перорально, через слизистые оболочки, местно, ректально, легочно, например, с помощью ингаляционного спрея, или парентерально, в том числе внутрисосудистым, внутривенным, внутрибрюшинным, подкожным, внутримышечным, внутрибрюшинным и инфузионным способами, в стандартных лекарственных формах, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению могут быть обработаны в соответствии с обычными фармацевтическими методами с получением лекарственных средств для введения пациентам, включая человека и других млекопитающих.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно изготовлена в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента.

Примерами таких единиц дозирования являются таблетки или капсулы. Например, подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но, опять же, может быть определена с использованием обычных методов.

Количество вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению зависит от множества факторов, включая возраст, вес, пол и медицинское состояние субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения и конкретное применяемое соединение. Соответственно, схема дозирования может значительно варьировать, однако может быть определена обычным путем с применением стандартных способов. Как упоминалось ранее, суточная доза может быть введена за одно введение или может быть разделена между 2, 3, 4 или более введениями.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или более адъювантами, вспомогательными веществами или носителями, подходящими для указанного пути введения. При

пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобства введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением, который может быть предоставлен в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

В случае кожных заболеваний может быть предпочтительным наносить местный препарат соединений согласно настоящему изобретению на пораженный участок два-четыре раза в сутки. Составы, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу (например, жидкие мази, лосьоны, мази, кремы или пасты) и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Для местного применения активный ингредиент может составлять от 0,001% до 10% масс./масс., например, от 1% до 2% масс. состава, хотя он может содержать до 10% масс./масс., но предпочтительно не более 5% масс./масс. и более предпочтительно от 0,1% до 1% состава.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Предпочтительно чрескожное введение осуществляют с использованием резервуарного пластыря или пластыря с пористой мембраной, или пластыря из нескольких твердых матриц. В любом случае активный агент доставляется - непрерывно из резервуара или микрокапсул через мембрану в проницаемый для активного агента клей, который находится в контакте с кожей или слизистой оболочкой реципиента. Если активный агент всасывается через кожу, реципиенту вводят контролируемый и заранее определенный поток активного агента. В случае микрокапсул инкапсулирующий агент также может действовать как мембрана. Масляная фаза эмульсий согласно настоящему изобретению может быть получена из известных ингредиентов известным образом.

Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором (-ами) или без него составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует маслянистую диспергированную фазу кремовых составов. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе согласно настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат, отдельно или с воском, или другие материалы,

хорошо известные в данной области техники.

Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость активного соединения в большинстве масел, которые могут использоваться в фармацевтических эмульсионных составах, очень низка. Таким образом, предпочтительно, чтобы крем был нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом подходящей консистенции, чтобы избежать его утечки из тюбиков или других контейнеров. Можно применять прямые или разветвленные, моно- или двухосновные алкиловые эфиры, такие как диизоадипинат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый диэфир кокосовых жирных кислот, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь эфиров с разветвленной цепью. Их можно применять по отдельности или в комбинации в зависимости от требуемых свойств.

В качестве альтернативы можно использовать липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

Составы, подходящие для местного введения в глаз, также включают глазные капли, в которых активные ингредиенты растворены или суспендированы в подходящем носителе, особенно в водном растворителе для активных ингредиентов.

Активные ингредиенты предпочтительно присутствуют в таких составах в концентрации от 0,5 до 20%, предпочтительно от 0,5 до 10% и, в частности, примерно 1,5% масс./масс.

Составы для парентерального введения могут находиться в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекций. Такие растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с применением одного или более носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения, или с применением других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие адъюванты и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в форме композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (т.е. каптизолом), солюбилизацией сорастворителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Tween 80).

Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве

растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении препаратов для инъекций.

Для легочного введения фармацевтическую композицию можно вводить в форме аэрозоля или с помощью ингалятора, содержащего аэрозоль сухого порошка.

Суппозитории для ректального введения лекарственного средства могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, таким как масло какао и полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но жидкими при ректальной температуре и, следовательно, расплавляются в прямой кишке и высвобождают лекарство.

Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т. д. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачиватели, подсластители, ароматизаторы и отдушки. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль; дополнительный агент, выбранный из ингибитора киназы (низкомолекулярный, полипептидный, антитело и т.д.), иммунодепрессанта, противоракового агента, противовирусного агента, противовоспалительного агента, противогрибкового агента, антибиотика или соединения против гиперпролиферации сосудов; и любой фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду. Такие композиции могут необязательно содержать один или несколько дополнительных терапевтических агентов, включая, например, агенты, ингибирующие киназу (малые молекулы, полипептиды, антитела и т.д.), иммунодепрессанты, противораковые агенты, противовирусные агенты, противовоспалительные агенты, противогрибковые агенты, антибиотики или соединения против гиперпролиферации сосудов.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» относится к носителю или адъюванту, который можно вводить пациенту вместе с соединением согласно настоящему изобретению, и который не нарушает его фармакологическую активность и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид

алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как д-атокоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tween или другие сходные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как u-, Р- и у-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем документе.

Фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой перорально приемлемой стандартной дозированной лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и сушеный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в сочетании с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами.

При желании могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы и/или красители. Фармацевтические композиции могут включать составы, в которых используются липосомы или методы микрокапсулирования, различные примеры которых известны в данной области техники.

Фармацевтические композиции можно вводить с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области получения фармацевтических составов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов, примеры которых также хорошо известны в данной области техники.

7. Наборы для лечения

Один аспект настоящего изобретения относится к набору для удобного и эффективного осуществления способов или применений в соответствии с настоящим

изобретением. Обычно фармацевтическая упаковка или набор включает один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Такие наборы особенно подходят для доставки твердых пероральных форм, таких как таблетки или капсулы. Такой набор предпочтительно включает в себя ряд единичных доз, а также может включать карточку с дозами, ориентированными в порядке их предполагаемого применения. При желании может быть предоставлена памятка, например, в форме цифр, букв или других обозначений или с календарной вставкой, обозначающей дни в графике лечения, в которые можно вводить дозы. Необязательно, такой контейнер(-ы) может сопровождаться уведомлением в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических продуктов, при этом уведомление отражает разрешение агентства на производство, применение или продажу для введения человеку.

Следующие ниже типичные примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и рекомендации, которые могут быть адаптированы к практическому применению настоящего изобретения в его различных вариантах реализации и их эквивалентах. Указанные примеры предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать настоящее изобретение, и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многие дополнительные варианты его реализации, в дополнение к тем, которые показаны и описаны в настоящем документе, будут понятны специалистам в данной области техники после ознакомления с настоящим документом, включая приведенные ниже примеры и ссылки на научную и патентную литературу, цитируемую в настоящем документе.

Содержание цитируемых ссылок включено в настоящий документ посредством ссылки, чтобы проиллюстрировать уровень техники.

Кроме того, для целей настоящего изобретения химические элементы определены согласно периодической таблице элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике (Handbook of Chemistry and Physics), 75-е изд., внутренняя сторона обложки. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная способность описаны в «Органической химии», авт. Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и «Органической химии», авт. Morrison & Boyd (3-е изд.), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

8. Схемы синтеза

Соединения Формулы I могут быть получены средним специалистом в данной области техники в соответствии с признанными в данной области техники методиками и способами. Более конкретно, соединения формулы I могут быть получены, как указано в схемах, способах и примерах, изложенных ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что отдельные этапы в следующих схемах могут варьироваться для

получения соединений Формулы I. Реагенты и исходные материалы легко доступны среднему специалисту в данной области техники. Все заместители, если не указано иное, имеют указанные ранее значения.

ПРИМЕРЫ

Биологический пример 1. Анализ на ингибирование CDK4/CyclinD1

Ферментный анализ CDK4 для определения IC_{50} выполняли следующим образом. Технологию обнаружения микрофлюидных киназ (Caliper) использовали для мониторинга фосфорилирования пептидного субстрата с помощью CDK4/CyclinD1. Общий объем реакционной смеси составлял 15 мкл, содержащий буфер A (100 мМ HEPES (pH 7,5), 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT, 10 мМ $MgCl_2$, 10 мкМ ортованадата натрия, 10 мкМ бета-глицерофосфата), 200 мкМ АТФ, 1 нМ CDK4/CyclinD1 (Thermofisher, PR8064A), 1 мкМ FL-34 (5-FAM-RRRFRPASPLRGPK) и тестируемое соединение в соответствующих разведениях в ДМСО. Все компоненты добавляли в 384-луночный планшет (Corning, 4514) и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию останавливали добавлением 15 мкл стоп-буфера (180 мМ HEPES (pH 7,5), 20 мМ EDTA, реагент Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Затем планшет загружали в ридер Caliper EZ (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), и реакционные смеси, включая субстрат и продукт, переносили в микрожидкостной чип для разделения и обнаружения. Значения IC_{50} тестируемого соединения определяли путем подгонки кривых ингибирования с помощью 4-параметрической сигмоидальной модели доза-ответ с использованием программного обеспечения Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Биологический пример 2. Анализ на ингибирование CDK6/CyclinD3

Ферментный анализ CDK6 для определения IC_{50} выполняли следующим образом. Технологию обнаружения микрофлюидных киназ (Caliper) использовали для мониторинга фосфорилирования пептидного субстрата с помощью CDK6/CyclinD3. Общий объем реакционной смеси составлял 15 мкл, содержащий буфер A (100 мМ HEPES (pH 7,5), 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT, 10 мМ $MgCl_2$, 10 мкМ ортованадата натрия, 10 мкМ бета-глицерофосфата), 300 мкМ АТФ, 2 нМ CDK6/CyclinD1 (Carna, 04-107), 1 мкМ FL-34 (5-FAM-RRRFRPASPLRGPK) и тестируемое соединение в соответствующих разведениях в ДМСО. Все компоненты добавляли в 384-луночный планшет (Corning, 4514) и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию останавливали добавлением 15 мкл стоп-буфера (180 мМ HEPES (pH 7,5), 20 мМ EDTA, реагент Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Затем планшет загружали в ридер Caliper EZ (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), и реакционные смеси, включая субстрат и продукт, переносили в микрожидкостной чип для разделения и обнаружения. Значения IC_{50} тестируемого соединения определяли путем подгонки кривых ингибирования с помощью 4-параметрической сигмоидальной модели доза-ответ с использованием программного обеспечения Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Биологический пример 3. Анализ на ингибирование CDK2/CyclinE1

Ферментный анализ CDK2 для определения IC_{50} выполняли следующим образом.

Технологию обнаружения микрофлюидных киназ (Caliper) использовали для мониторинга фосфорилирования пептидного субстрата с помощью CDK2/CyclinE1. Общий объем реакционной смеси составлял 15 мкл, содержащий буфер A (100 мМ HEPES (pH 7,5), 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT, 10 мМ $MgCl_2$, 10 мкМ ортованадата натрия, 10 мкМ бета-глицерофосфата), 100 мкМ АТФ, 5 нМ CDK2/CyclinE1 (SignalChem, C29-18G), 5 мкМ FL-18 (5-FAM-QSPKKG-NH2) и тестируемое соединение в соответствующих разведениях в ДМСО. Все компоненты добавляли в 384-луночный планшет (Corning, 4514) и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию останавливали добавлением 15 мкл стоп-буфера (180 мМ HEPES (pH 7,5), 20 мМ EDTA, реагент Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Планшет загружали в ридер Caliper EZ (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), и реакционные смеси, включая субстрат и продукт, переносили в микрожидкостной чип для разделения и обнаружения. Значения IC_{50} тестируемого соединения определяли путем подгонки кривых ингибирования с помощью 4-параметрической сигмоидальной модели доза-ответ с использованием программного обеспечения Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Значения IC_{50} каждого приведенного в качестве примера соединения против CDK2, CDK4 и CDK6 представлены в примерах синтеза ниже. Значения IC_{50} обозначены как «A», «B», «C» и «D» для значений, меньших или равных 10 нМ; меньших или равных 100 нМ; меньших или равных 1 мкМ; и больших, чем 1 мкМ, соответственно.

Биологический пример 4. Анализ антипролиферации в клетке T47D

T47D представляет собой линию клеток рака молочной железы человека, обычно используемую в биомедицинских исследованиях, включающих гормональную экспрессию раковых клеток. Клетки T47D отличаются от других клеток рака молочной железы человека тем, что их прогестероновые рецепторы (PR) не регулируются эстрадиолом, гормоном, который обильно присутствует в самих клетках. Клетки T47D использовались в исследованиях влияния прогестерона на рак молочной железы и соответствующей регуляции транскрипции, вызванной введенными лекарствами. Было отмечено, что указанные клетки чрезвычайно устойчивы к эстрогенам и антиэстрогенам.

Клетки рака молочной железы T47D из Американской коллекции типовых культур (ATCC, HTB-133) высевали из расчета 3000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты и инкубировали в среде RPMI 1640 (Gibco, 31800105) с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Biowest, FB-1058) при 37°C, 5% CO_2. После инкубации в течение ночи измеряли исходные значения образцов с одного планшета с использованием реагента Cyquant (Invitrogen, C35011) в соответствии с рекомендациями производителя. Клетки инкубировали с детектирующим реагентом в течение 1 часа при 37 °C, а затем измеряли флуоресценцию при возбуждении при 485 нм и эмиссии при 535 нм с использованием Spectra Max M5 (Molecular Devices, HD-4HYSG3196). В другие планшеты добавляли соединения при концентрации в концентрации дозы в десять точек от 10 мкМ до 0,51 нМ в 3-кратной схеме разведения. На 6 день после добавления соединения добавляли реагент Cyquant и измеряли флуоресценцию с помощью Spectra Max M5. Значения IC_{50}

антипролиферативной активности тестируемого соединения определяли по кривой вычитания показателей жизнеспособности на исходном уровне с использованием программного обеспечения Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Биологический пример 5. Ингибирование фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb) в клетке T47D

Клетки рака молочной железы T47D из Американской коллекции типовых культур (ATCC, HTB-133) высевали из расчета 40000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты и инкубировали в среде RPMI 1640 (Gibco, 31800105) с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Biowest, FB-1058). Затем клетки оставляли для сцепления на ночь при 37 °C, 5% CO_2. На следующий день соединения титровали по схеме 3-кратного разбавления, и самая высокая тестируемая концентрация соединения составляла 10 мкМ. После 24 часов инкубации с соединениями клетки лизировали в ледяном буфере для лизиса, содержащем смесь ингибиторов фосфатазы и 1 мМ PMSF. Лизаты клеток (50 мкл/лунку) затем переносили в планшеты для ELISA (набор для ELISA pRb Ser807/811, Cell Signaling, 13152 или набор для ELISA pRb Ser780 ELISA, Cell Signaling, 13016)). Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C при постоянном медленном встряхивании. После инкубации планшеты промывали в соответствии с рекомендациями производителя, а затем в каждую лунку добавляли 100 мкл восстановленного детектирующего антитела и инкубировали в течение 1 часа при 37 °C. После инкубации планшеты промывали, а затем в каждую лунку добавляли 100 мкл восстановленного вторичного антитела, связанного с HRP, и инкубировали в течение 30 минут при 37 °C. После инкубации планшеты промывали. Затем в каждую лунку добавляли 100 мкл субстрата TMB и инкубировали в течение 10 мин при 37°C или 30 мин при 25 °C. Наконец, в каждую лунку добавляли 100 мкл STOP-раствора и осторожно перемешивали в течение нескольких секунд. Планшеты считывали на планшет-ридере Envision (PerkinElmer, 2104-0010) с использованием 96-луночного режима люминесценции. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием 4-параметрической сигмоидальной модели зависимости реакции от дозы программного обеспечения Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Клеточные данные, полученные из биологических примеров 4 и 5, перечислены в Таблице A ниже. Значения IC_{50} обозначены как «++++» для значений, меньших или равных 100 нМ; «+++» для значений меньше или равных 500 нМ; «++» для значений меньше или равных 1 мкМ; и «+» для значений более 1 мкМ соответственно.

Примеры синтеза

Описание оборудования

^{1}H ЯМР-спектры снимали на спектрометре Bruker Ascend 400. Химические сдвиги выражаются в частях на миллион (ppm, δ—единицы). Константы взаимодействия выражены в герцах (Гц). Паттерны расщепления описывают кажущиеся кратности и обозначаются как s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), m (мультиплет), br (широкий).

Аналитические масс-спектры низкого разрешения (МС) записывали на приборе Waters ACQUITY UPLC с детекторами SQ с использованием Waters CORTECS C18 +, 2,7 мкм 4,6×30 мм с использованием метода градиентного элюирования.

Растворитель A: 0,1% муравьиной кислоты (FA) в воде.

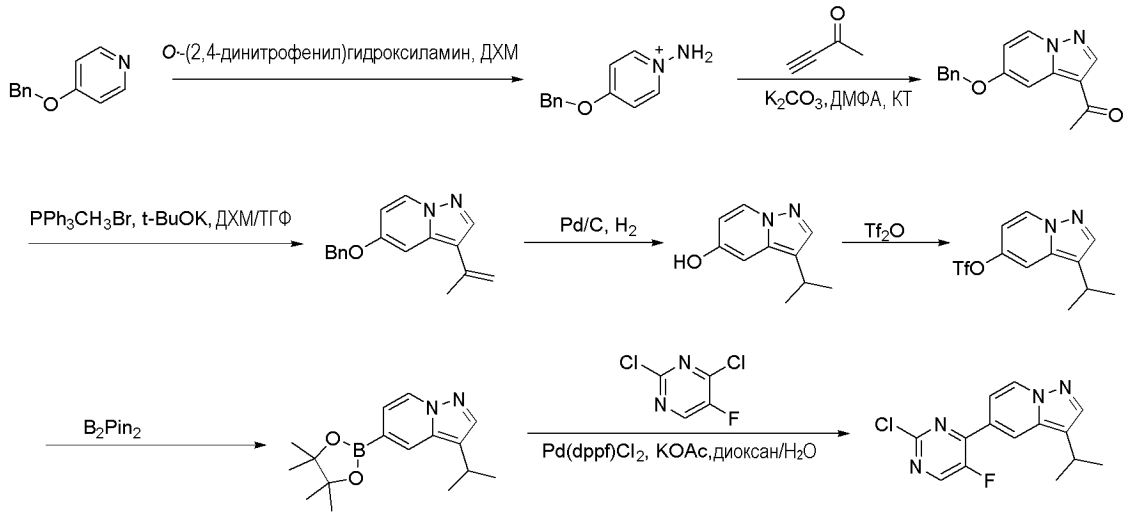
Растворитель B: 0,1% FA в ацетонитриле.

От 5% ACN до 95% ACN за 1,0 мин, удерживание 1,0 мин,

Всего 2,5 мин; Скорость потока: 1,8 мл/мин; Температура колонки 40 градусов.

Промежуточное соединение

Промежуточное соединение 1



Стадия 1

К раствору 4-бензилоксипиридина (185 мг, 998 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли амино-2,4,6-триметилбензолсульфонат (236 мг, 1,1 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта (400 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 202 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору 4-бензилоксипиридин-1-ий-1-амина (187 мг, 929 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (192 мг, 1,4 ммоль) и бут-3-ин-2-он (94 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (элюирование ПЭ/ЭА=10/1) с получением целевого продукта (90 мг, выход 35%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 267 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору бромида метил(трифенил)фосфония (241 мг, 675 мкмоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли бутиллитий (43,3 мг, 675 мкмоль) в атмосфере N_2 при -20 °C.

Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 1-(5-бензилоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)этанона (90 мг, 338 мкмоль) в ТГФ (15 мл) при -20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили MeOH (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (элюирование ПЭ:ЭА=1/1) с получением неочищенного целевого продукта (41,0 мг, выход 46%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 265 $[M+H]^+$.

Стадия 4

К раствору 5-бензилокси-3-изопропенилпиразоло[1,5-a]пиридина (600 мг, 2,3 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли Pd/C (60 мг). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (380 мг, выход 95%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 177 $[M+H]^+$.

Стадия 5

К раствору 3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ола (650 мг, 3,7 ммоль) и DIPEA (410 мг, 4,1 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Tf_2O (1,1 г, 4,1 ммоль) в атмосфере N_2 при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над Na_2SO_4. Органический слой фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением целевого продукта (1,1 г, выход 92%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 309 $[M+H]^+$.

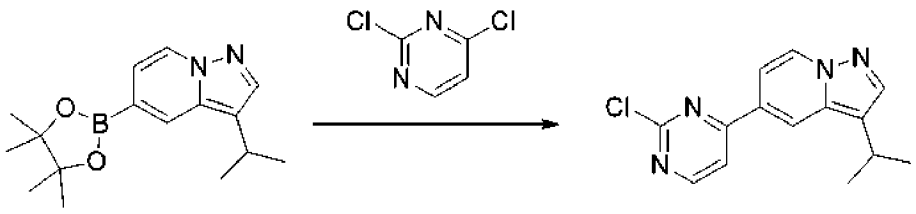
Стадия 6

К раствору (3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)трифторметансульфоната (1,1 г, 3,4 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,3 г, 5,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (249 мг, 340 мкмоль) и KOAc (1,0 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта (950 мг, выход 97%) в виде темного твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 287 $[M+H]^+$.

Стадия 7

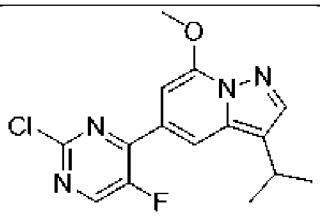
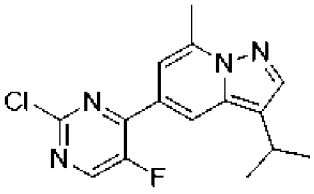
К раствору 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (950 мг, 3,3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (665 мг, 4,0 ммоль) в H_2O (1 мл) и 1,4-диоксане (15 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,2 г, 10,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (242 мг, 332 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 20 г, ПЭ/ЭА с ЭА 0-50%) с получением целевого продукта (650 мг, выход 67%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 291 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 2

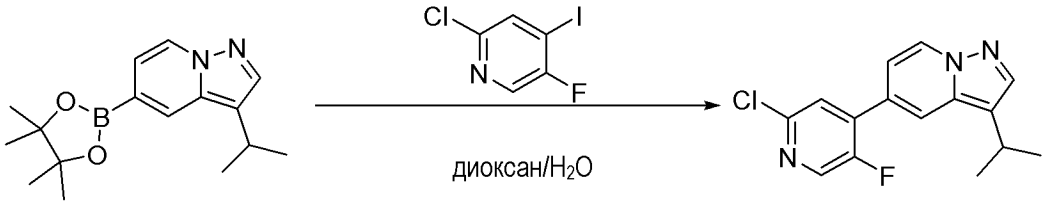


К раствору 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (3,5 г, 12,2 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (2,7 г, 18,4 ммоль) в воде (3 мл) и 1,4-диоксане (60 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,9 г, 1,2 ммоль) и Na_2CO_3 (1,52 г, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 20 г, ПЭ/ЭА с ЭА 0-50%) с получением целевого продукта (2,1 г, выход 62%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 273 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 3		321
Промежуточное соединение 4		305

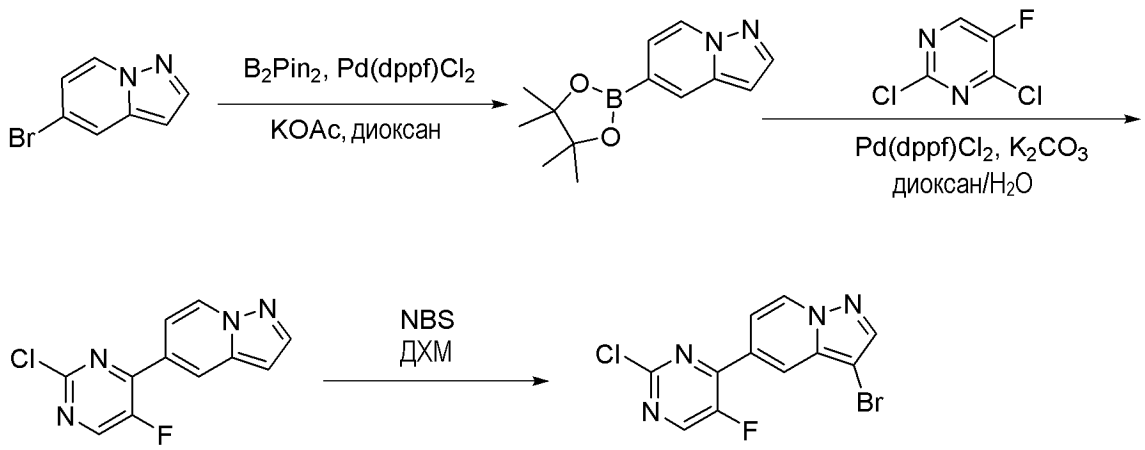
Промежуточное соединение 5



К раствору 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (200 мг, 698 мкмоль) и 2-хлор-5-фтор-4-йодпиридина (269 мг, 1,1 ммоль) в H_2O (1 мл) и 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Na_2CO_3 (260 мг, 2,1 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (51,1 мг, 69,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 20 г,

ПЭ/ЭА с ЭА 0-50%) с получением целевого продукта (140 мг, выход 69%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 290 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 6



Стадия 1

К раствору 5-бромпиразоло[1,5-a]пиридина (0,9 г, 4,6 ммоль) в высушенном диоксане (40 мл) добавляли B_2Pin_2 (1,8 г, 6,9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,7 г, 0,9 ммоль) и ацетат калия (1,4 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-50% петролейный эфир/EtOAc) с получением целевого продукта (1,1 г, выход 75%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 245 $[M+H]^+$.

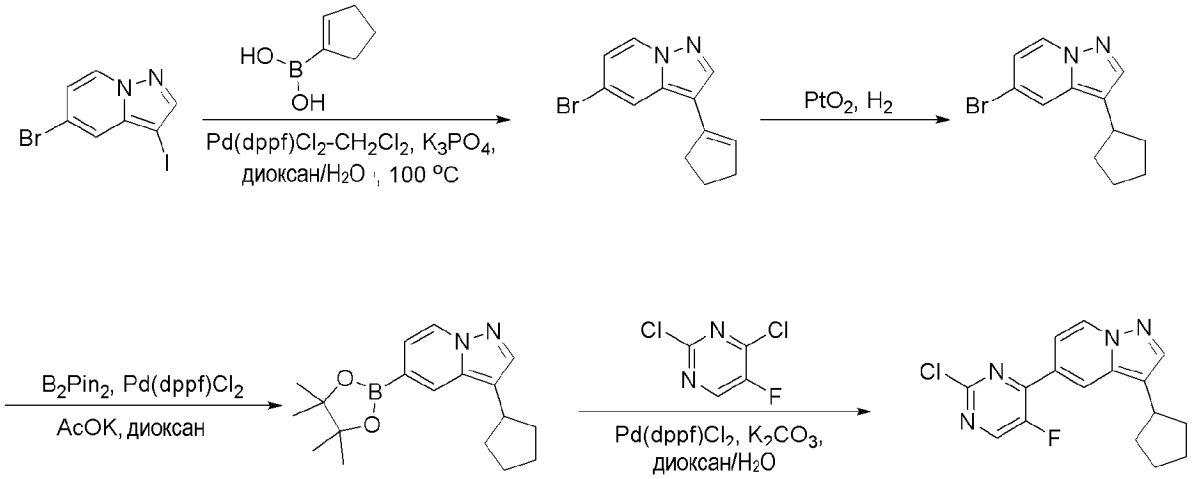
Стадия 2

К раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (1,0 г, 4,0 ммоль) в диоксане (45 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (1,0 г, 6,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,6 г, 0,8 ммоль) и K_2CO_3 (1,7 г, 12,0 ммоль). Затем добавляли 5 мл H_2O. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением целевого продукта (0,7 г, выход 66%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 249 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору 5-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (610 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли NBS (482 мг, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/ПЭ) с получением целевого продукта (680 мг, выход 84%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 327 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 7



Стадия 1

К раствору 5-бром-3-йодпиразоло[1,5-a]пиридина (1,0 г, 3,1 ммоль) и циклопентен-1-илбороновой кислоты (0,4 г, 3,4 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорметандихлорпалладиевое железо (0,8 г, 0,9 ммоль), трикалий фосфат (2,0 г, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере N_2 в течение 5 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением целевого продукта (0,3 г, выход 38%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 265,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору 5-бром-3-(циклопентен-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (270 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли PtO_2 (46,6 мг, 205,2 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением целевого продукта (190 мг, выход 69%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 267,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3

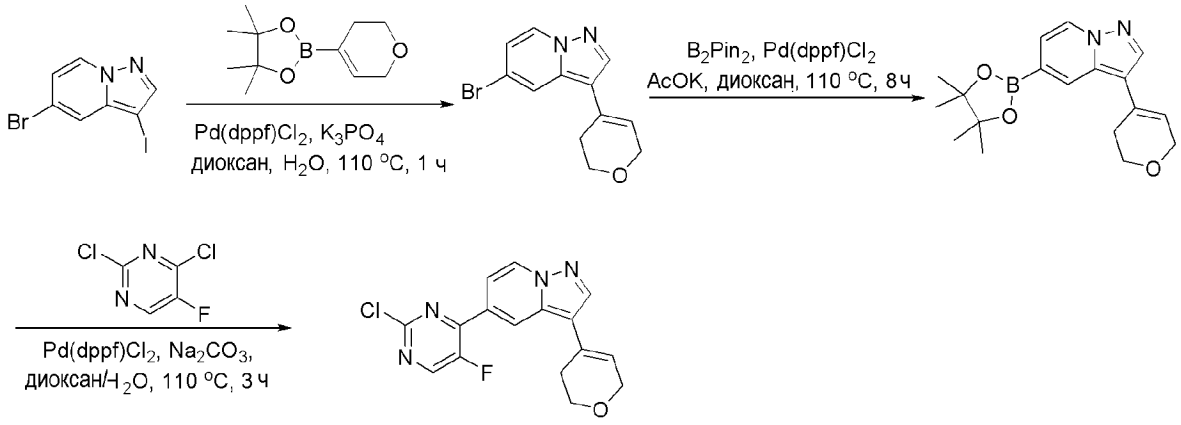
К перемешиваемому раствору 5-бром-3-циклопентилпиразоло[1,5-a]пиридина (210 мг, 792 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (301 мг, 1,2 ммоль) при 25°C добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (57,9 мг, 79,2 мкмоль) и ацетат калия (233 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта в виде твердого черного вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 313,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4

К смеси 3-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (210 мг, 672 мкмоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (134

мг, 807 мкмоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (49,2 мг, 67,2 мкмоль), карбонат дикалия (278 мг, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 105°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением целевого продукта (40 мг, выход 19%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 317,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8



Стадия 1

К раствору 5-бром-3-иод-пиразоло[1,5-a]пиридина (1,0 г, 3,1 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (845,7 мг, 4,0 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (758 мг, 929 мкмоль), K_3PO_4 (2,0 г, 9,3 ммоль) и воду (5 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (80 г колонка с силикагелем, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc 0-30%) с получением целевого продукта (508 мг, выход 59%) в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: m/z 279 $[M+H]^+$.

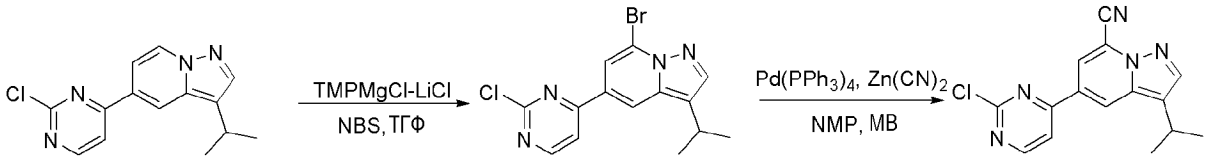
Стадия 2

К раствору 5-бром-3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (360 мг, 1,3 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (425 мг, 1,7 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (188 мг, 257 мкмоль), ацетат калия (379 мг, 3,8 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 327 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору 3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (430 мг, 1,3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (242 мг, 1,5 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (192 мг, 263 мкмоль), карбонат динатрия (419 мг, 3,9 ммоль) и воду (1 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (40 г колонка с силикагелем, петролейный эфир/EtOAC с EtOAC 0-30%) с получением целевого продукта (360 мг, выход 82%) в виде твердого оранжевого вещества. ЖХ-МС: m/z 331,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 9



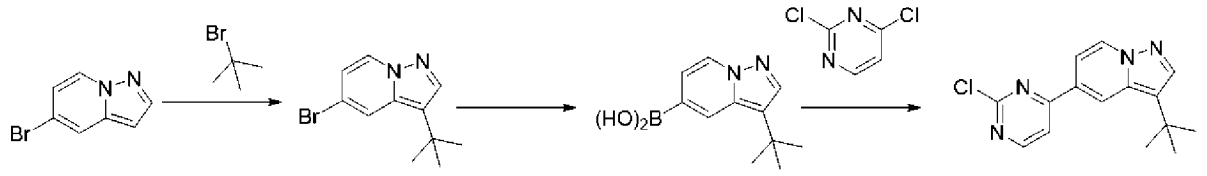
Стадия 1

К раствору 5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридина (100 мг, 366 мкмоль) в ТГФ (8 мл) добавляли TMPMgCl-LiCl (1 M , 916 мкл) при -78°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли NBS (78,3 мг, 439 мкмоль). Нагревали смесь до 25°C и перемешивали в течение 1,5 часов. Смесь гасили водн. NH_4Cl (10 мл), экстрагировали ЭА (2×15 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (FCC) (12 г силикагеля, 0-30% EtOAc в ПЭ) с получением целевого продукта (45,0 мг, выход 34%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 351,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Раствор 7-бром-5- (2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридина (45,0 мг, 127 мкмоль), Pd $(PPh_3)_4$ (14,7 мг, 12,8 мкмоль) и $Zn(CN)_2$ (22,5 мг, 191 мкмоль) в NMP (5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110°C в атмосфере N_2 в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью КФХ (4 г силикагеля, 0-30% EtOAc в ПЭ) с получением целевого продукта (15,0 мг, выход 39%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 298,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 84



Стадия 1

К суспензии трихлоралумана (2,7 г, 20,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2-бром-2-метилпропан (4,1 г, 30,4 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N_2 в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси добавляли 5-бромпиразоло[1,5-a]пиридин (2 г, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл). Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл) объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением целевого продукта 5-бром-3-трет-бутилпиразоло[1,5-a]пиридина (1,2 г, выход 46%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 253,1 $[M+H]^+$.

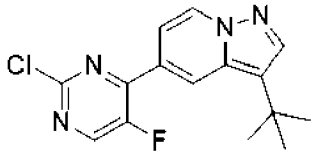
Стадия 2

К раствору 5-бром-3-трет-бутилпиразоло[1,5-a]пиридина (200 мг, 790 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1,3,2-диоксаборолана (300 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (173 мг, 237 мкмоль) и ацетат калия (232 мг, 2,4 ммоль) в атмосфере N_2. Затем смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 13 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

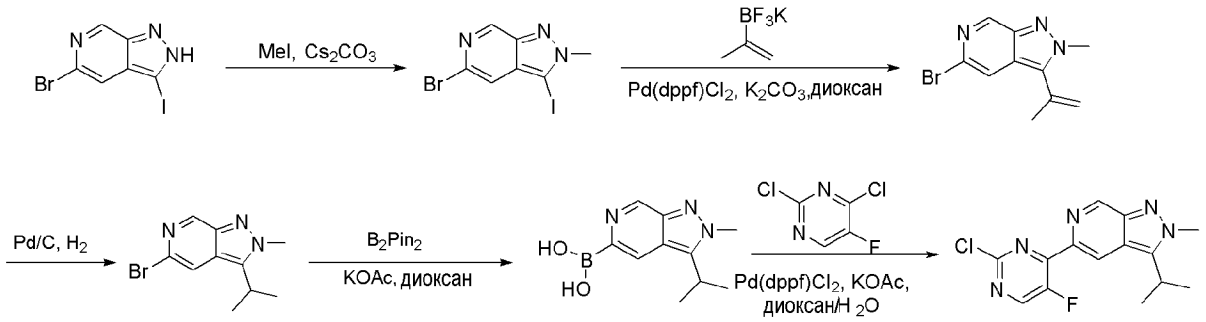
Стадия 3

К раствору (3-трет-бутилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)бороновой кислоты (180 мг, 825 мкмоль) и 2,4-дихлорпиримидина (147 мг, 990 мкмоль) в диоксане (12 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандидихлорпалладиевое железо (72 мг, 99 мкмоль), динатрий карбонат (174 мг, 1,6 ммоль) и воду (0,5 мл) в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением целевого продукта (220 мг, выход 92%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 287,1 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 85		305,1

Промежуточное соединение 10



Стадия 1

К раствору 5-бром-3-йод-2H-пиразоло [3,4-c]пиридина (200 мг, 617 мкмоль) и Cs_2CO_3 (500 мг, 1,5 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли MeI (99 мг, 679 мкмоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 24 г, ЭА в ДХМ от 0 до 10% за 20 минут) с получением целевого продукта (20,0 мг) в виде твердого светло-фиолетового вещества. ЖХ-МС: m/z 337,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Раствор 5-бром-3-йод-2-метилпиразоло[3,4-c]пиридина (167 мг, 494 мкмоль), изопропенилтрифторбората калия (90,0 мг, 600 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (90,0 мг, 100 мкмоль) и K_2CO_3 (140 мг, 1 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 72 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 24 г, ЭА в ПЭ от 0 до 70% за 20 минут) с получением целевого продукта (30,0 мг) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 252,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору 5-бром-3-изопропенил-2-метилпиразоло[3,4-c]пиридина (40,0 мг, 158 мкмоль) в ТГФ (12 мл) добавляли PtO_2 (18,1 мг, 79,3 мкмоль), смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, а затем промывали метанолом (5 мл). Фильтрат концентрировали с получением целевого продукта (30,0 мг, выход 74%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 254,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4

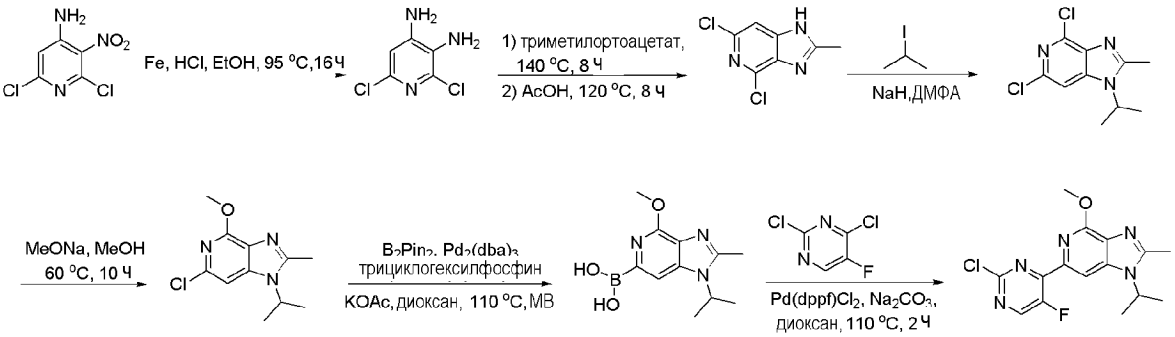
Раствор 5-бром-3-изопропил-2-метилпиразоло[3,4-c]пиридина (30,0 мг, 118 мкмоль), B_2Pin_2 (46,0 мг, 181 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (22,0 мг, 24,0 мкмоль), KOAc (35,0 мг, 357 мкмоль) и трициклогексилфосфана (14,0 мг, 0,05 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали в условиях микроволнового реактора при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного целевого продукта (25,0 мг) в виде твердого черного вещества. ЖХ-МС: m/z 220,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5

Раствор (3-изопропил-2-метилпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)бороновой кислоты (26,0 мг, 118 мкмоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (24,0 мг, 14 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (9,0 мг, 12,3 мкмоль) и K_2CO_3 (33,0 мг, 239 мкмоль) в диоксане (3 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (24 г, ЭА в ПЭ от 0 до 90% за 20 минут) с получением целевого продукта (30,0 мг) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 306,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 11



Стадия 1

Порошок железа (2,6 г, 46,5 ммоль), воду (9 мл) и концентрированную HCl (2 мл) добавляли к 4-амино-2,6-дихлор-3-нитропиридину (2,0 г, 9,6 ммоль) в этаноле (50 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем нейтрализовали гидрокарбонатом натрия (насыщенным водным). Смесь фильтровали, и осадок промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Осадок растворяли в этилацетате и промывали водой (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением целевого продукта (1,9 г, 99% выхода) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 177,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Раствор 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамина (1,8 г, 8,4 ммоль) в триметилортоацетате (20 мл) перемешивали при 140°C в течение 5 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, осадок растворяли в AcOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (40 г колонка с силикагелем, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc 0-50%) с получением целевого продукта (1,3 г, выход 67%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 201,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору 4,6-дихлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (1,9 г) в безводном ДМФА (5 мл) добавляли NaH (772 мг, 32,1 ммоль) при 0 °C. Затем к реакционной смеси добавляли 2-йодпропан (3,3 г, 19,3 ммоль). Смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 13 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 80 г, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (487 мг, выход 31%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 244 $[M+H]^+$.

Стадия 4

К раствору 4,6-дихлор-1-изопропил-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (200 мг, 0,8 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор MeONa (5,4 н., 5 мл в MeOH). Смесь нагревали с обратным холодильником (65 °C) в течение 10 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 40 г, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc 0-100%) с получением целевого продукта (140 мг, выход 71%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 240 $[M+H]^+$.

Стадия 5

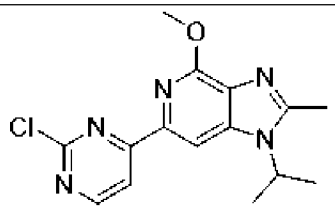
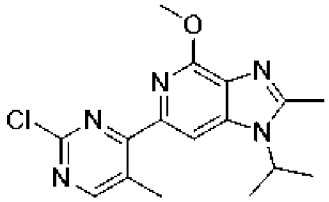
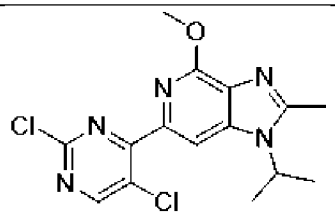
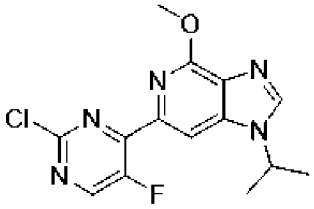
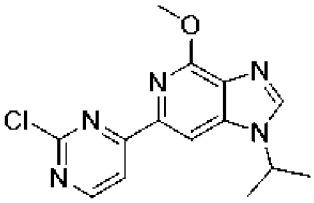
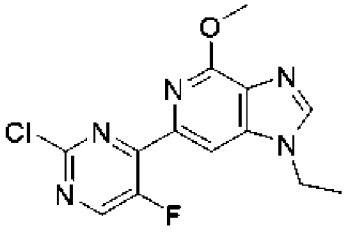
К раствору 6-хлор-1-изопропил-4-метокси-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (120 мг, 0,5 ммоль) и Pin_2B_2 (153 мг, 0,6 ммоль) в безводном диоксане (8 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (137 мг, 0,15 ммоль), трициклогексилфосфин (84,1 мг, 0,3 ммоль), AcOK (147 мг, 1,5 ммоль) в атмосфере N_2. Затем смесь перемешивали при 110 °C (микроволновый реактор) в течение 1,5 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 250 $[M+H]^+$.

Стадия 6

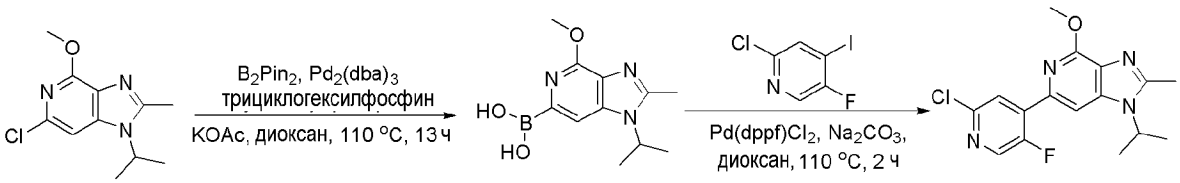
К раствору (1-изопропил-4-метокси-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)бороновой кислоты (300 мг) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (83,5 мг, 0,5 ммоль) в безводном диоксане/воде (8 мл/2 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (122 мг, 0,2 ммоль), Na_2CO_3 (159 мг, 1,5 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 40 г, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc 0-50%) с получением целевого продукта (139 мг, выход 82%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 336 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 12		318,1
Промежуточное соединение 13		332,1
Промежуточное соединение 14		352,0
Промежуточное соединение 15		322,0
Промежуточное соединение 16		304,1
Промежуточное соединение 17		308,0

Промежуточное соединение 18



Стадия 1

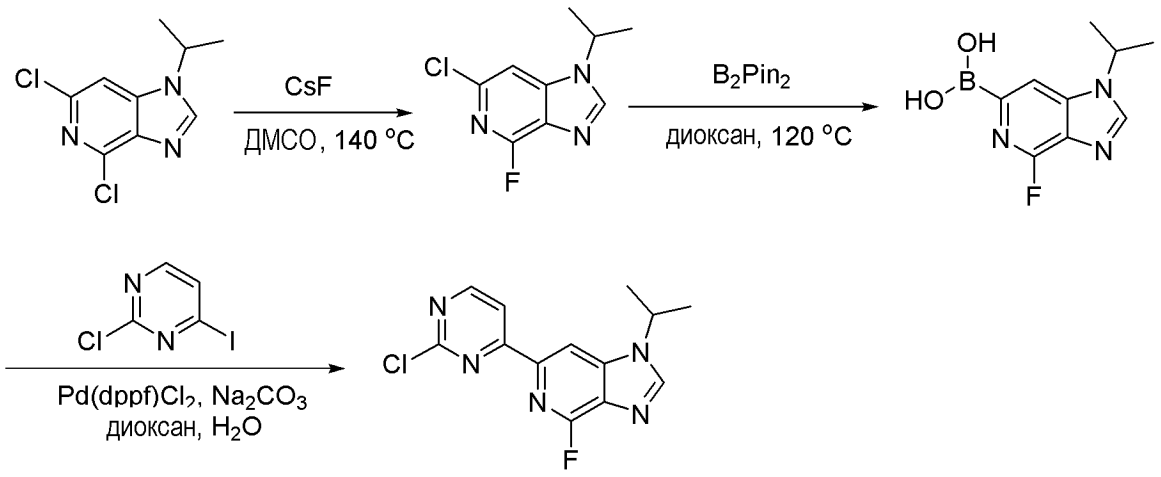
В герметичную пробирку загружали раствор 6-хлор-1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридина (170 мг, 709 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (270 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (5 мл). Затем в атмосфере N_2 добавляли

трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (194 мг, 212 мкмоль), трициклогексилфосфан (119 мг, 425 мкмоль) и ацетат калия (208 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 250 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору (1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)бороновой кислоты (190 мг, 762 мкмоль) и 2-хлор-5-фтор-4-йодпиридина (216 мг, 839 мкмоль) в диоксане (8 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (167 мг, 228 мкмоль), карбонат динатрия (242 мг, 2,2 ммоль) и воду (2 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (40 г колонка с силикагелем, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc 0-100%) с получением целевого продукта (160 мг, выход 62%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 335 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 19



Стадия 1

К смеси 4,6-дихлор-1-изопропилимидазо[4,5-c]пиридина (250 мг, 1,1 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли CsF (510 мг, 3,4 ммоль), затем смесь перемешивали при 140 ° C в течение 1,5 часов. Полученную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ЭА (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки-вспышки (80 г сик-геля 200-300 меш, ПЭ/ЭА= 5/1-2/1) с получением целевого продукта (210 мг, 75% выход) в виде твердого вещества кремово-белого цвета. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 214,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2

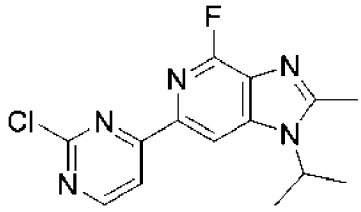
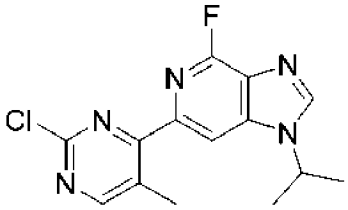
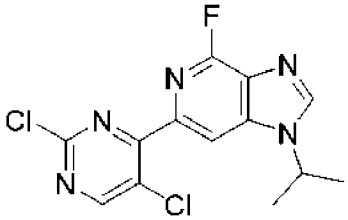
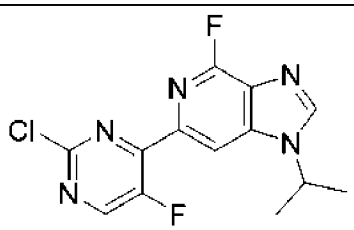
К раствору 6-хлор-4-фтор-1-изопропилимидазо[4,5-c]пиридина (30,0 мг, 140 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (35,6 мг, 140 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли ацетат калия (41,3 мг,

421 мкмоль) и циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (15,4 мг, 21,1 мкмоль). Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до неочищенного целевого продукта (50 мг) в виде черного масла, которое использовали напрямую на следующей стадии. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 224,2 $[M+H]^+$.

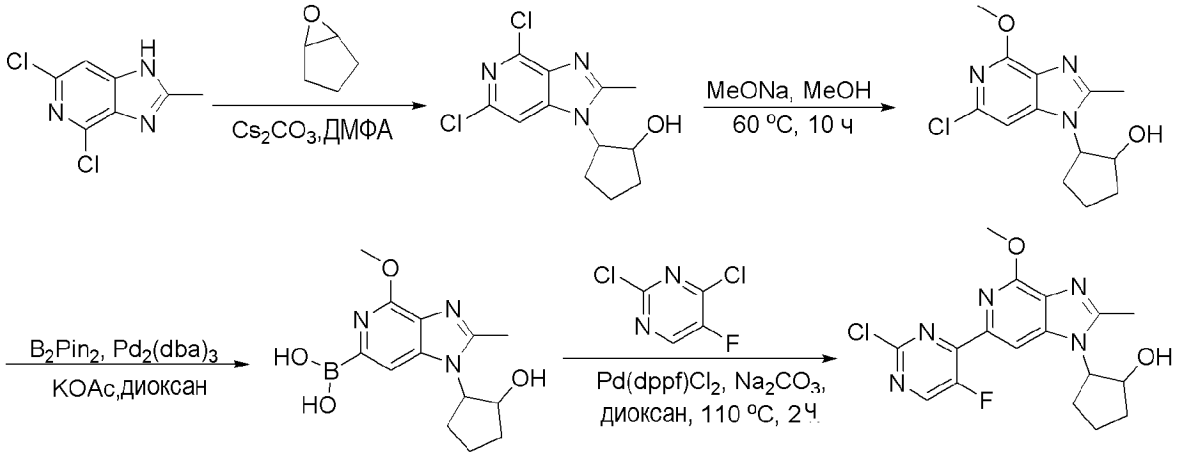
Стадия 3

К раствору (4-фтор-1-изопропил-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)бороновой кислоты (50,0 мг, 224 мкмоль) и 2-хлор-4-йодпиримидина (53,9 мг, 224 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (24,6 мг, 33,6 мкмоль) и ацетат калия (66,0 мг, 672 мкмоль). Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в петролейном эфире 0-60%, с получением целевого продукта (30,0 мг, выход 46%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 292,1 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 86		306,0
Промежуточное соединение 87		306,0
Промежуточное соединение 88		326,0
Промежуточное соединение 89		310,0

Промежуточное соединение 20



Стадия 1

К раствору 4,6-дихлор-2-метил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (4,0 г, 19,8 ммоль) и 6-оксабицикло[3.1.0]гексана (6,6 г, 79,1 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли карбонат цезия (16,1 г, 49,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 48 часов. Затем реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали ЭА (3×10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 20 г, ДХМ с MeOH 0-10%) с получением целевого продукта (650 мг, выход 11%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 286 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору 2-(4,6-дихлор-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)циклопентанола (650 мг, 2,2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метанолат натрия (5,4 М, 841 мкл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 60 ° C в течение 48 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя ЭА в ПЭ 10-60%, с получением целевого продукта (600 мг, выход 94%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 282,2 $[M+H]^+$.

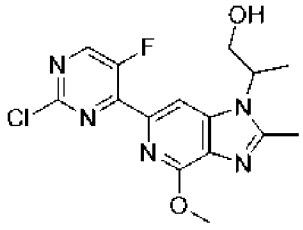
Стадия 3

К смеси 2-(6-хлор-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)циклопентанола (200 мг, 709 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (270 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (97,5 мг, 106 мкмоль), ацетат калия (209 мг, 2,1 ммоль) и трициклогексилфосфан (59,7 мг, 212 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта (200 мг, 96% выход) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 292,2 $[M+H]^+$.

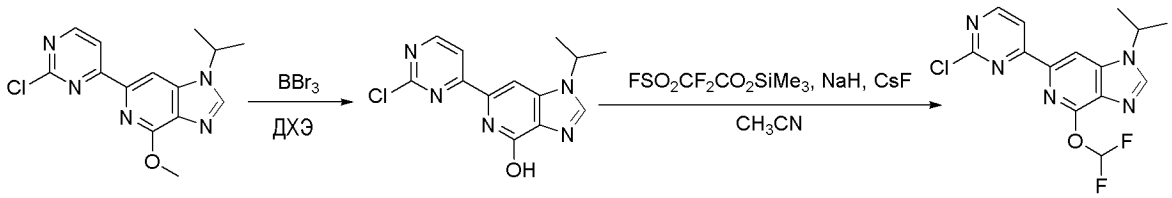
Стадия 4

К раствору [1-(2-гидроксициклопентил)-4-метоксиимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил]бороновой кислоты (250 мг, 902 мкмоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (165 мг, 992 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли карбонат динатрия (239 мг, 2,3 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфандихлорпалладиевое железо (132 мг, 180 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали с получением целевого продукта (250 мг, выход 76%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 378,1 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 21		352,1

Промежуточное соединение 22



Стадия 1

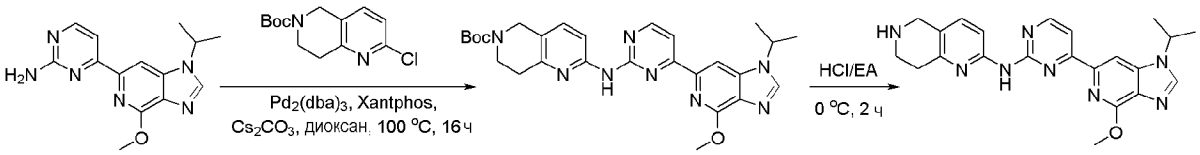
К раствору 6-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-метоксиимидазо[4,5-c]пиридина (150 мг, 493 мкмоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли трибромборан (618 мг, 2,4 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Смесь гасили водным $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного целевого продукта (140 мг) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без какой-либо другой очистки. ЖХ-МС: m/z 290,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору 6-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-изопропилимидазо[4,5-c]пиридин-4-ола (0,1 г, 345 мкмоль) и триметилсилил-2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетата (129 мг, 517 мкмоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли NaH (16,5 мг, 690 мкмоль) и CsF (78,6 мг, 517 мкмоль)

при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (SiO_2, гексаны/этилацетат 1:1) с получением целевого продукта (105 мг, выход 89%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 340,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 23



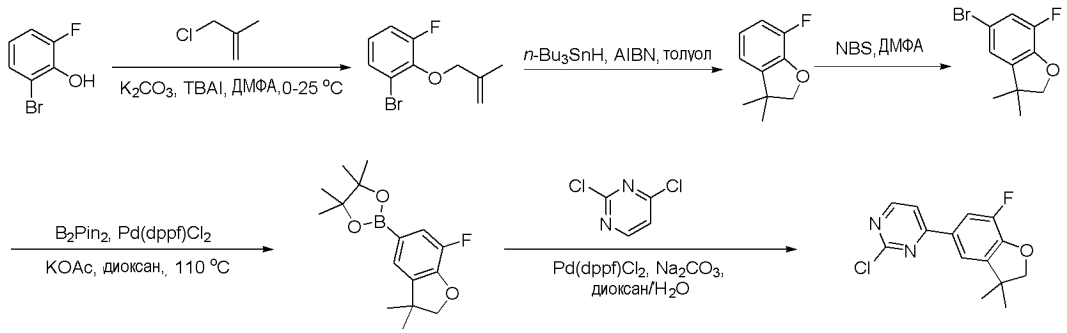
Стадия 1

К смеси трет-бутил-2-хлор-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (302 мг, 2,3 ммоль) в диоксане (10 мл) последовательно добавляли 4-(1-изопропил-4-метоксиимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-амин (322 мг, 1,1 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (100 мг, 109 мкмоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан (190 мг, 328 мкмоль), карбонат цезия (2,0 г, 6,1 ммоль). Смесь дегазировали N_2 5 раз. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-колонки с получением целевого продукта (611 мг, выход 92%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 517,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2

На ледяной бане добавляли HCl/EtOAc (2 M, 7 мл) к трет-бутил-2-[[4-(1-изопропил-4-метокси-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-6-карбоксилату (152 мг, 280 мкмоль), смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 часов. Смесь концентрировали и сушили под вакуумом с получением целевого продукта (1220 мг, выход 91%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 417,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 24



Стадия 1

К раствору 2-бром-6-фторфенола (4,0 г, 21,1 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли K_2CO_3 (5,8 г, 42,2 ммоль), TBAI (0,4 г, 1,1 ммоль) и 3-хлор-2-метилпроп-1-ен (2,8 г, 31,6 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с получением целевого продукта (4,5 г, выход 88%). ЖХ-МС: m/z 245,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору 1-бром-3-фтор-2-((2-метилаллил)окси)бензола (2,5 г, 10,2 моль) в толуоле (50 мл) добавляли n-Bu_3SnH (3,6 г, 12,3 ммоль) и AIBN (2,0 г, 2,3 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (элюирование ПЭ/ЭА=10/1) с получением целевого продукта (1,4 г, выход 81%). ЖХ-МС: m/z 167,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору 7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидробензофурана (1,4 г, 8,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NBS (1,8 г, 10,1 ммоль) в атмосфере N_2 при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали (элюируя ПЭ:ЭА=1/1) с получением целевого продукта (450 мг, выход 22%). ЖХ-МС: m/z 245,0 $[M+H]^+$.

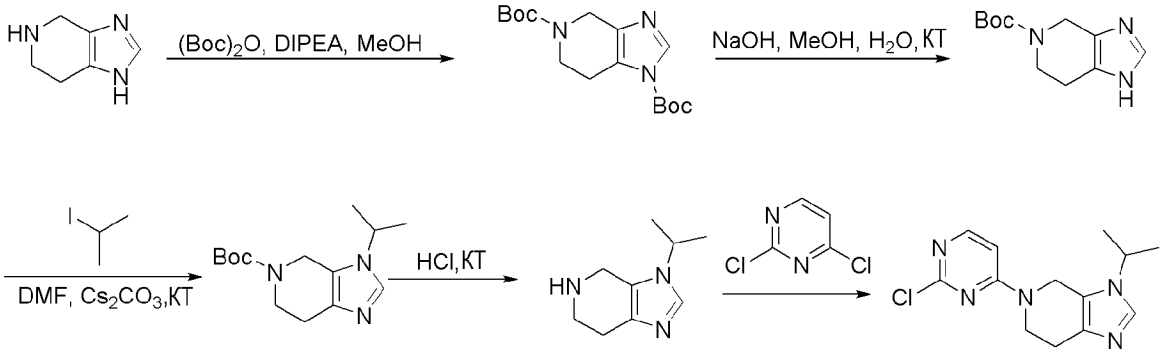
Стадия 4

К раствору 5-бром-7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидробензофурана (100 мг, 0,4 ммоль) и Pin_2B_2 (122 мг, 0,5 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) добавляли добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (98,0 мг, 0,16 ммоль) и KOAc (117 мг, 1,2 ммоль) в атмосфере N_2. Затем смесь перемешивали при 110 °C (микроволновый реактор) в течение 1,5 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта (150 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 293,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5

К раствору вышеуказанного 2-(7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (150 мг) и 2,4-дихлорпиримидина (61,0 мг, 0,4 ммоль) в безводном диоксане/воде (8 мл/2 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (98,0 мг, 0,16 ммоль), Na_2CO_3 (127 мг, 1,2 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 40 г, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc 0-50%) с получением целевого продукта (60,0 мг, выход 51%). ЖХ-МС: m/z 279,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 25



Стадия 1

К смеси 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (2,3 г, 17,3 ммоль) и DIPEA (4,4 г, 34 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли Boc_2O (5,5 г, 43,2 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (24 г, EtOAc в ПЭ 0-100% за 20 минут) с получением целевого продукта (4,7 г, 14,5 ммоль) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 346,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 2

Смесь дитрет-бутил-6,7-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-1,5-дикарбоксилата (4,7 г, 14,5 ммоль) и гидроксида натрия (1 М в воде, 29,0 мл) в диоксане (36 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением целевого продукта (2,7 г, 12,1 ммоль) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 224,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3

Смесь трет-бутил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,2 ммоль) и карбоната цезия (2,1 г, 6,7 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (24 г, MeOH в ДХМ 0-20% за 20 минут) с получением целевого продукта (330 мг, выход 55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 266,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4

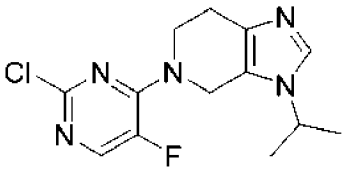
Смесь трет-бутил-3-изопропил-6,7-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (530 мг, 2,0 ммоль), HCl (2 н., 2 мл) в этилацетате (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а

затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (24 г, EtOAc в ПЭ 0-100% за 20 минут) с получением целевого продукта (300 мг, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 166,3 $[M+H]^+$.

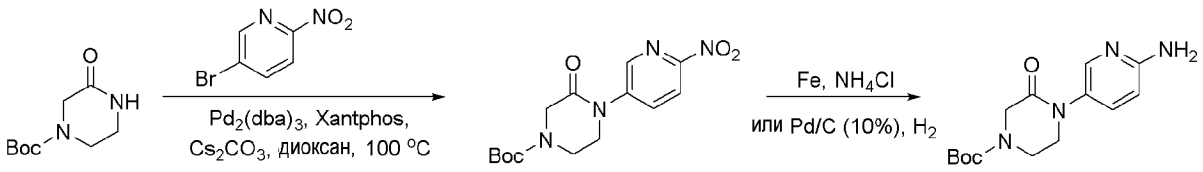
Стадия 5

Смесь 3-изопропил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридина (165 мг, 998 мкмоль) 2,4-дихлорпиримидина (178 мг, 1,2 ммоль) и карбоната калия (690 мг, 4,9 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (24 г, MeOH в ДХМ 0-20% за 20 минут) с получением целевого продукта (66,0 мг) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 278,1 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 90		296,1

Промежуточное соединение 26



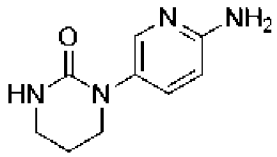
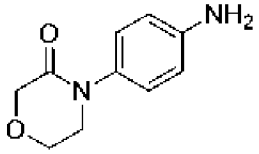
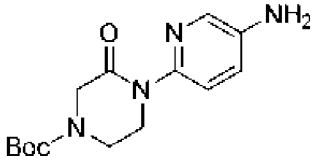
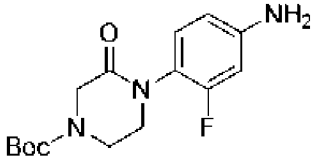
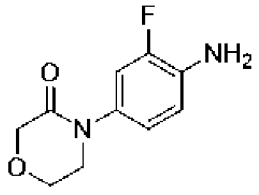
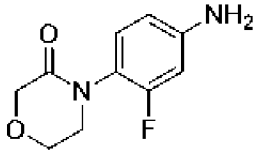
Стадия 1

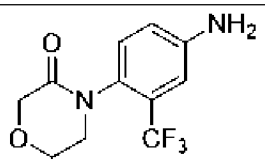
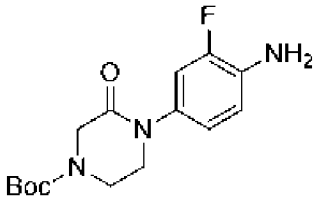
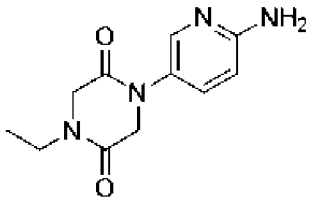
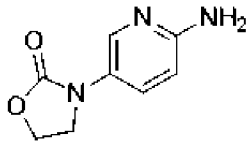
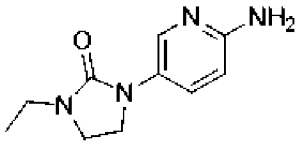
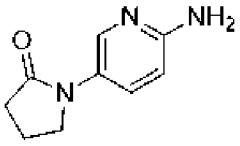
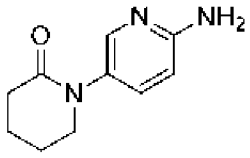
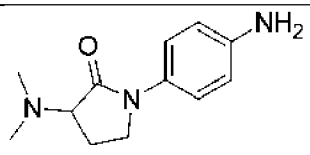
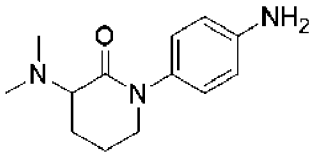
К раствору 5-бром-2-нитропиридина (10,0 г, 49,2 ммоль) и трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (10,8 г, 54,1 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли карбонат цезия (32,1 г, 98,5 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,5 г, 4,9 ммоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфан (2,8 г, 4,9 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ 0-15% в течение 20 минут, с получением целевого продукта (1,5 г, выход 9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 323,1 $[M+H]^+$.

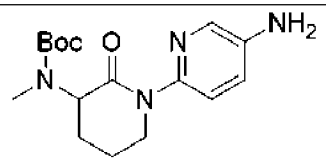
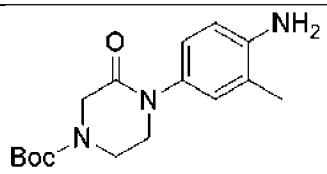
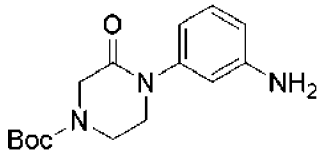
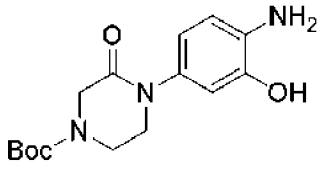
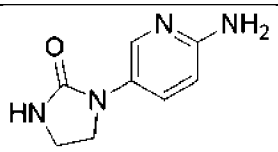
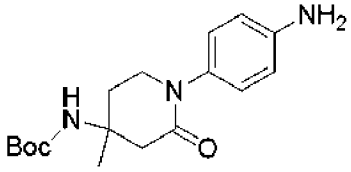
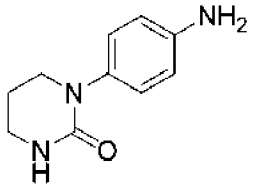
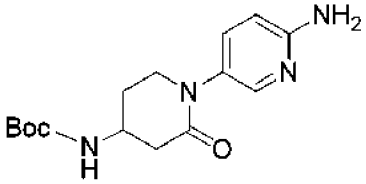
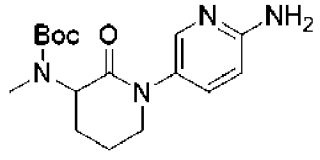
Стадия 2

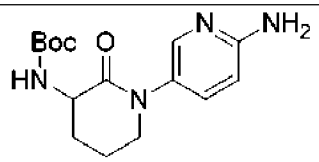
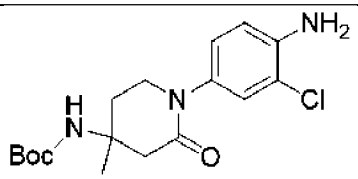
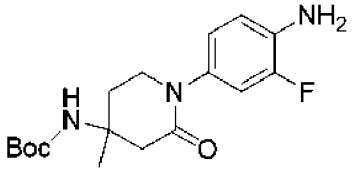
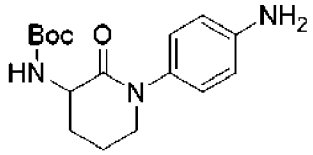
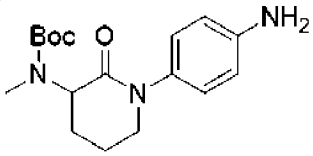
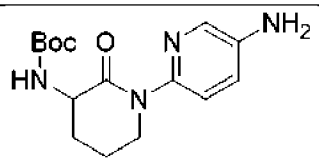
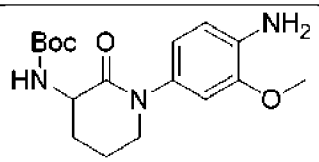
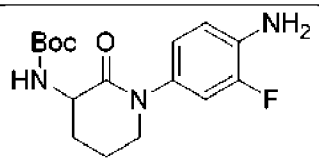
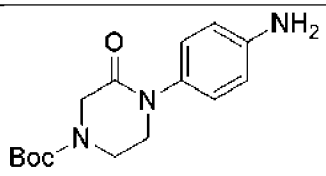
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-нитро-3-пиридил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,9 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли порошок железа (1,1 г, 19,8 ммоль) и гидрохлорид аммиака (2,6 г, 49,6 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта, который использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 293,1 $[M+H]^+$.

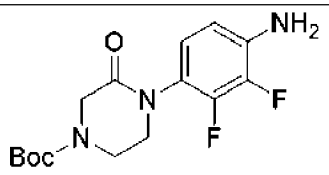
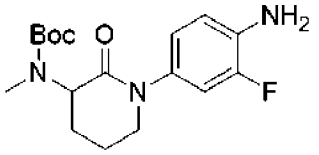
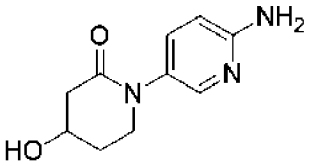
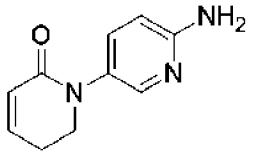
Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 27		193,1
Промежуточное соединение 28		193,0
Промежуточное соединение 29		293,2
Промежуточное соединение 30		310,2
Промежуточное соединение 31		211,1
Промежуточное соединение 32		211,1

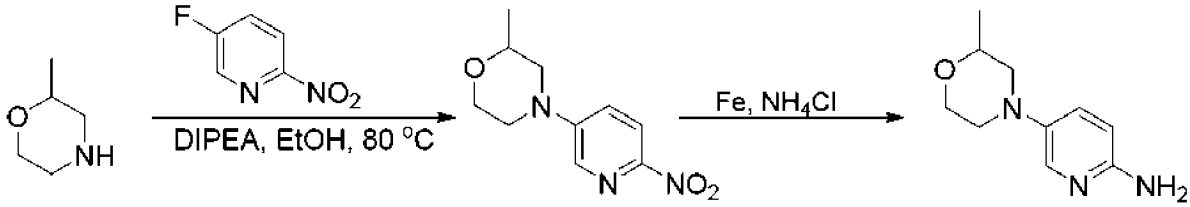
Промежуточное соединение 33		261,0
Промежуточное соединение 34		310,2
Промежуточное соединение 35		235,1
Промежуточное соединение 36		180,0
Промежуточное соединение 37		207,1
Промежуточное соединение 38		178,0
Промежуточное соединение 39		192,1
Промежуточное соединение 91		220,1
Промежуточное соединение 92		234,1

Промежуточное соединение 93		321,2
Промежуточное соединение 94		306,2
Промежуточное соединение 95		292,1
Промежуточное соединение 96		308,2
Промежуточное соединение 97		179,0
Промежуточное соединение 98		320,2
Промежуточное соединение 99		192,1
Промежуточное соединение 100		307,1
Промежуточное соединение 101		321,2

Промежуточное соединение 102		307,2
Промежуточное соединение 103		354,1
Промежуточное соединение 104		338,2
Промежуточное соединение 105		306,1
Промежуточное соединение 106		320,2
Промежуточное соединение 107		307,1
Промежуточное соединение 108		336,2
Промежуточное соединение 109		324,1
Промежуточное соединение 110		292,2

Промежуточное соединение 111		328,1
Промежуточное соединение 112		338,2
Промежуточное соединение 113		208,1
Промежуточное соединение 114		190,0

Промежуточное соединение 40



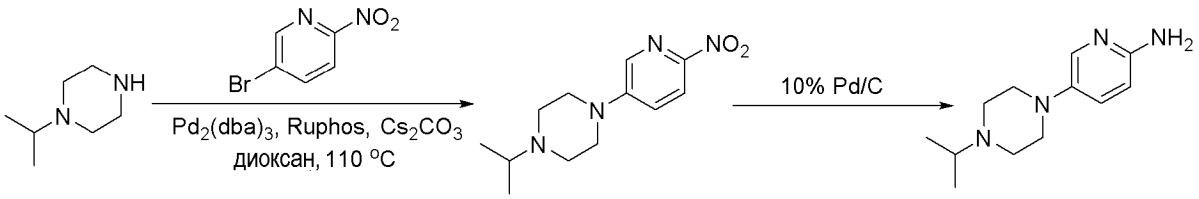
Стадия 1

К раствору 2-метилморфолина (100 мг, 988 мкмоль) и 5-фтор-2-нитропиридина (140 мг, 988 мкмоль) в этаноле (15 мл) добавляли DIPEA (383 мг, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (200 мг, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 224,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору 2-метил-4-(6-нитро-3-пиридил)морфолина (200 мг, 895 мкмоль) в этаноле (15 мл) добавляли железо (250 мг, 4,4 ммоль) и гидрохлорид аммиака (239 мг, 4,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью MeOH/ДХМ 0-10% в течение 15 минут, с получением целевого продукта (150 мг, выход 86%) в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: m/z 194,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 115



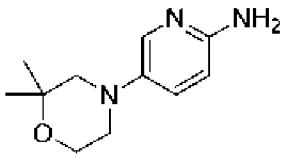
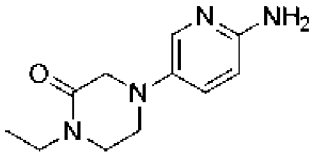
Стадия 1

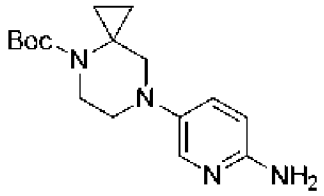
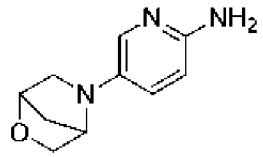
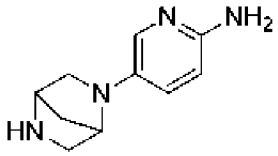
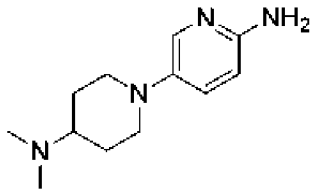
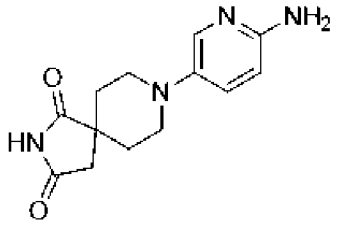
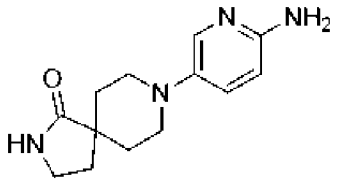
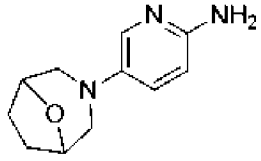
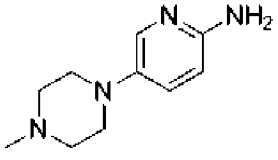
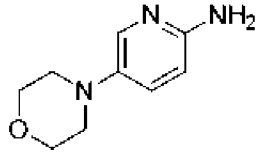
К раствору 5-бром-2-нитропиридина (1 г, 4,9 ммоль) и 1-изопропилпиперазина (631,6 мг, 4,9 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (451,1 мг , 492 мкмоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфан (570 мг, 985 мкмоль) и карбонат цезия (4,8 г, 14,8 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире 1-100%, с получением целевого продукта (850 мг, выход 68%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 251,1 $[M+H]^+$.

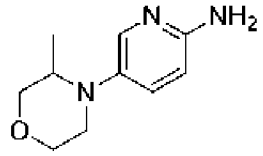
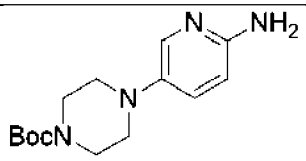
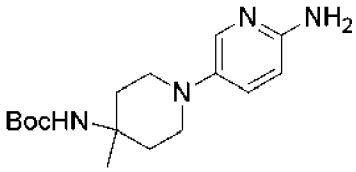
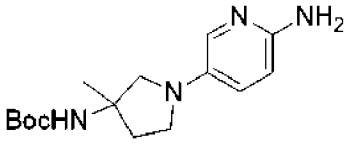
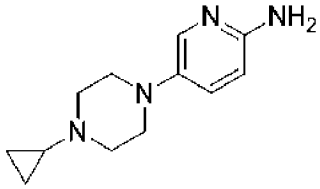
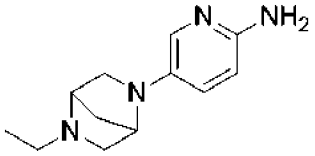
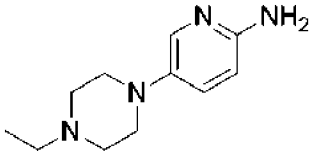
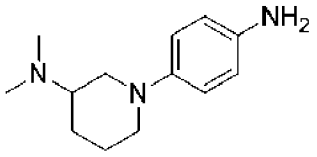
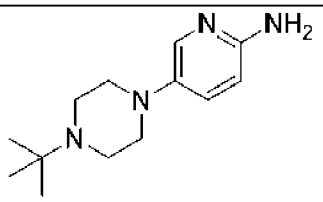
Стадия 2

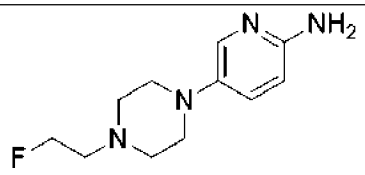
К раствору 1-изопропил-4-(6-нитро-3-пиридил)пиперазина (850 мг, 3,4 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (412 мг, 10%). Затем реакционную смесь трижды дегазировали H_2 и перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, а затем промывали метанолом (20 мл). Объединенный растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (620 мг, выход 82%) в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: m/z 221,2 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

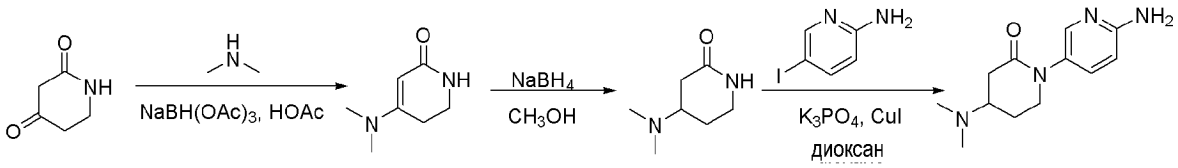
ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 41		208,1
Промежуточное соединение 42		221,1

Промежуточное соединение 43		305,2
Промежуточное соединение 44		192,1
Промежуточное соединение 45		191,1
Промежуточное соединение 46		221,2
Промежуточное соединение 47		261,1
Промежуточное соединение 48		247,2
Промежуточное соединение 49		206,1
Промежуточное соединение 50		193,1
Промежуточное соединение 51		180,2

Промежуточное соединение 52		194,1
Промежуточное соединение 53		279,2
Промежуточное соединение 54		307,2
Промежуточное соединение 55		293,2
Промежуточное соединение 116		219,2
Промежуточное соединение 117		219,2
Промежуточное соединение 118		207,1
Промежуточное соединение 119		220,2
Промежуточное соединение 120		235,2

Промежуточное соединение 121		225,1

Промежуточное соединение 56



Стадия 1

К смеси пиперидин-2,4-диона (2,1 г, 18,5 ммоль) и N-метилметанамина (3,4 г, 74,2 ммоль) в ДХМ (36 мл) и ТГФ (18 мл) добавляли CH_3COOH (10 мл), полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 3 часов. К указанной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,8 г, 37,1 ммоль), полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и концентрировали под вакуумом для удаления ДХМ и ТГФ. Смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органический раствор промывали солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (2,6 г, выход 89%), который использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХ-МС: m/z 141,2 $[M+H]^+$.

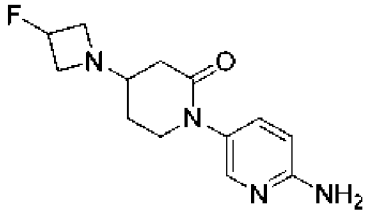
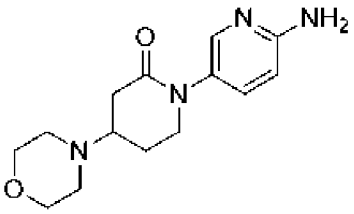
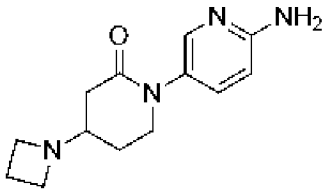
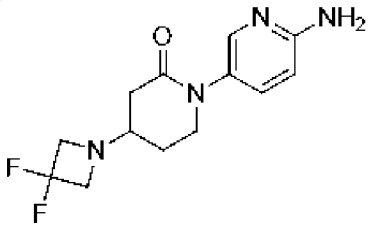
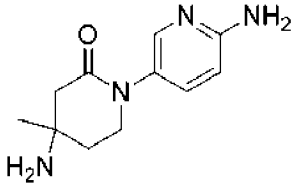
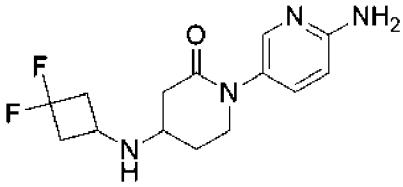
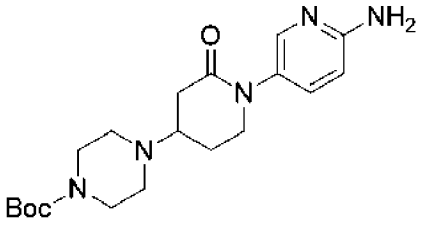
Стадия 2

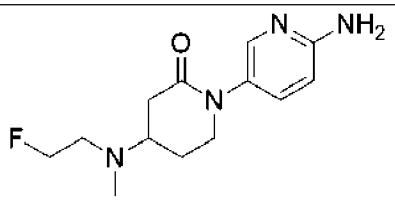
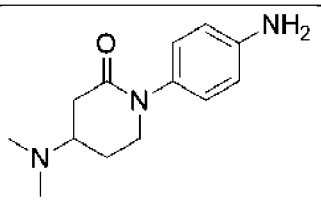
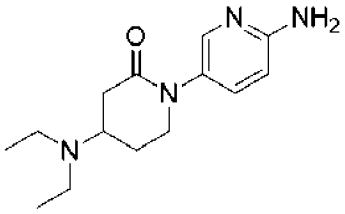
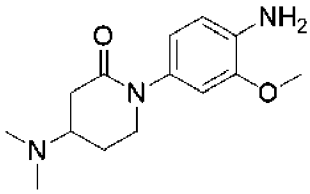
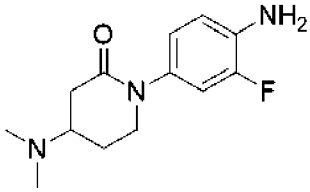
К смеси 4-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-пиридин-6-она (1,0 г, 7,1 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли боргидрид натрия (539,0 мг, 14,2 ммоль), полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. водным раствором NH_4Cl (10 мл), а затем концентрировали под вакуумом для удаления MeOH. Водный раствор очищали при помощи обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 40 г), элюируя (MeCN/вода (0,1% NH_4OH)=1/10), с получением целевого продукта (0,3 г, выход 32%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 143,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3

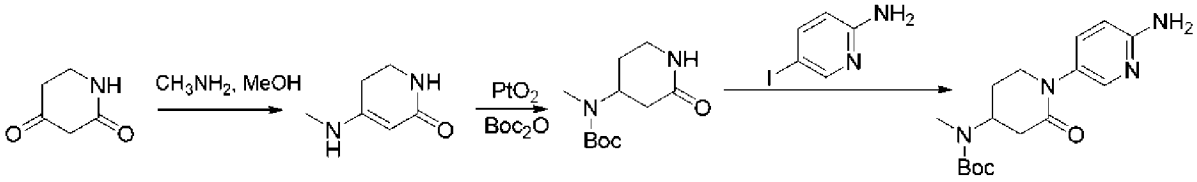
К смеси 4-(диметиламино)пиперидин-2-она (270 мг, 1,9 ммоль), 5-йодпиридин-2-амина (1,0 г, 4,7 ммоль) и фосфата калия (1,2 г, 5,7 ммоль) в диоксане (26 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (162 мг, 1,1 ммоль) и CuI (108 мг, 569 мкмоль), полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением осадка. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 20 г), элюируя (MeCN/вода (0,1% NH_4OH)=1/10), с получением целевого продукта (272 мг, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 235,2 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 57		265,1
Промежуточное соединение 58		277,2
Промежуточное соединение 59		247,1
Промежуточное соединение 60		283,1
Промежуточное соединение 127		221,3
Промежуточное соединение 128		297,1
Промежуточное соединение 129		376,2

Промежуточное соединение 130		267,1
Промежуточное соединение 131		234,2
Промежуточное соединение 132		263,2
Промежуточное соединение 133		264,3
Промежуточное соединение 134		252,1

Промежуточное соединение 135



Стадия 1

К раствору пиперидин-2,4-диона (5 г, 44,2 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли метанамин (2,7 г, 88,4 ммоль, 3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: m/z 127,1 $[M+1]^+$.

Стадия 2

К раствору 4-(метиламино)-2,3-дигидро-1H-пиридин-6-она (2,6 г, 20,8 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли диоксоплатину (474,1 мг, 2,0 ммоль). Затем смесь дегазировали H_2. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь

фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта в виде черного масла. ЖХ-МС: m/z 129,1 $[M+1]^+$.

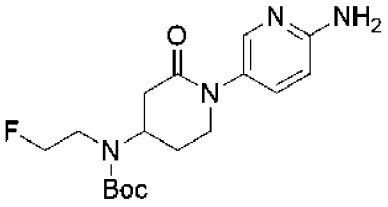
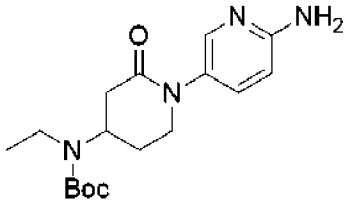
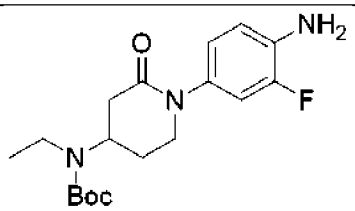
Стадия 3

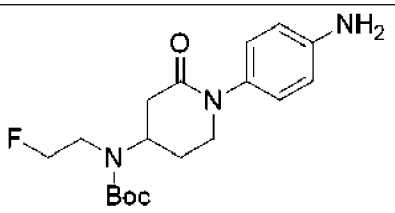
К раствору бензил-4-(2-нитробензиламино)пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 20,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,1 г, 41,1 ммоль) и K_2CO_3 (5,3 г, 24,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи флэш-хроматографии (40 г силикагеля, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (2,9 г, выход 61%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 229,2 $[M+1]^+$.

Стадия 4

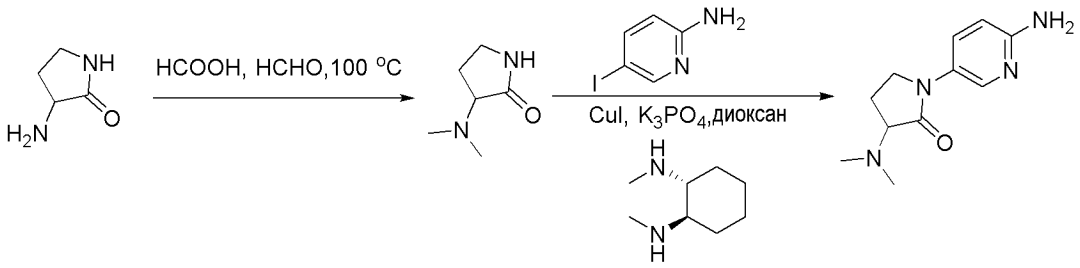
К раствору трет-бутил-N-метил-N-(2-оксо-4-пиперидил)карбамата (2 г, 8,7 ммоль) в сухом диоксане (20 мл) добавляли 5-йодпиридин-2-амин (1,9 г, 8,7 ммоль), йодид меди (166,8 мг, 876 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (249 мг, 1,7 ммоль) и фосфат трикалия (5,5 г, 26,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (40 г силикагеля, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (1,7 г, выход 62%) в виде черного масла. ЖХ-МС: m/z 321,2 $[M+1]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 136		353,4
Промежуточное соединение 137		335,2
Промежуточное соединение 138		352,2

Промежуточное соединение 139		352,2

Промежуточное соединение 61



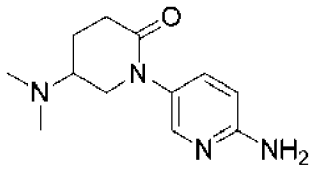
Стадия 1

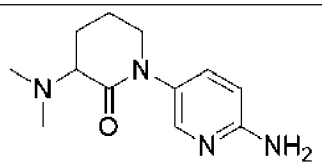
На ледяной бане к смеси 3-аминопирролидин-2-она (333 мг, 3,3 ммоль) в воде (8 мл) добавляли муравьиную кислоту (610 мг, 13,2 ммоль) и формальдегид (540 мг, 17,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, а затем лиофилизировали с получением целевого продукта (162 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 129,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2

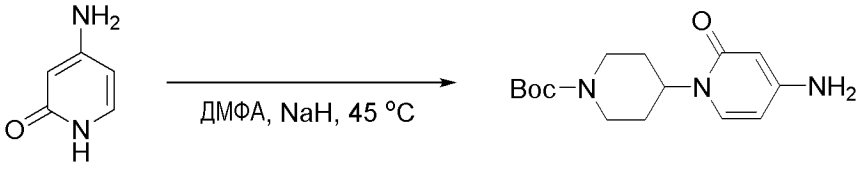
К раствору 3-(диметиламино)пирролидин-2-она (130 мг, 1,0 ммоль) и 5-йодпиридин-2-амина (267 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (43 мг, 304 мкмоль), CuI (28,9 мг, 152 мкмоль) и фосфат трикалия (645 мг, 3,0 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя ЭА в ПЭ 20-70%, с получением целевого продукта (160 мг, выход 71%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 221,1 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 140		235,2

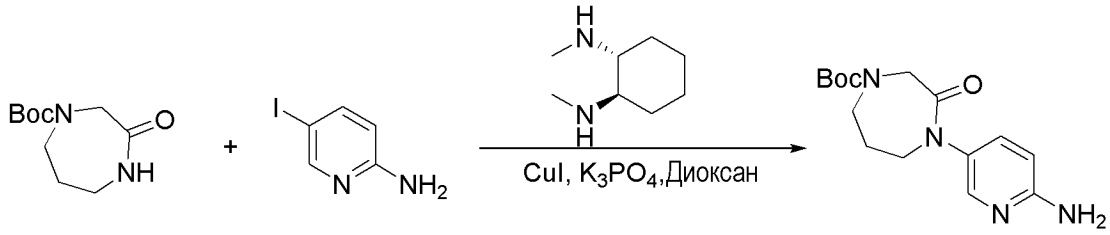
Промежуточное соединение 141		235,2

Промежуточное соединение 62



К раствору 4-амино-1H-пиридин-2-она (4,0 г, 36,3 ммоль) и трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (10,1 г, 36,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (835 мг, 34,8 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 6 часов. Реакцию гасили водой (200 мл), а затем экстрагировали ЭА (3×100 мл). Органический раствор промывали солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане 0-15% в течение 20 минут, с получением целевого продукта (0,4 г, выход 5%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 294,2 $[M+H]^+$.

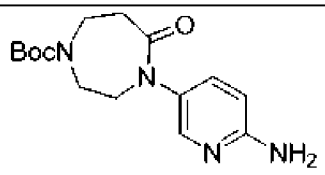
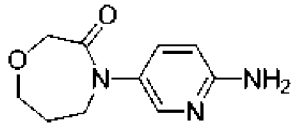
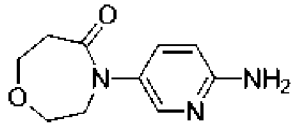
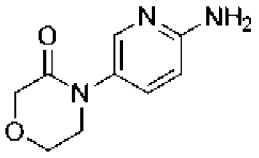
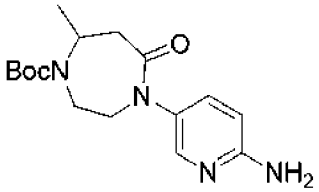
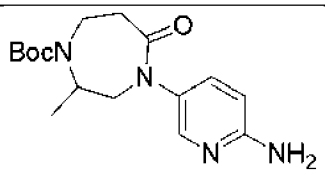
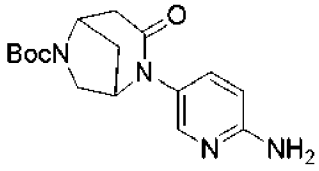
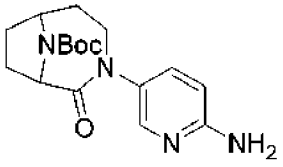
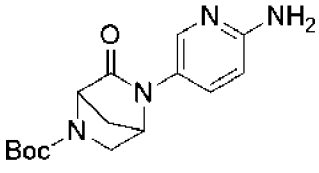
Промежуточное соединение 63



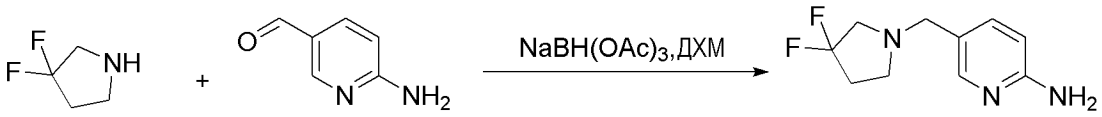
Стадия 1

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (500 мг, 2,3 ммоль) и 5-йодпиридин-2-амина (564 мг, 2,5 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли добавляли (1R,2R) -N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (132 мг, 933 мкмоль), фосфат трикалия (1,5 г, 7,0 ммоль) и CuI (28,9 мг, 152 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 80 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%, с получением целевого продукта (280 мг, выход 39%) в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: m/z 306,2 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

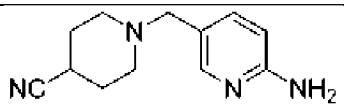
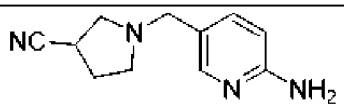
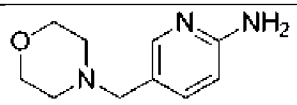
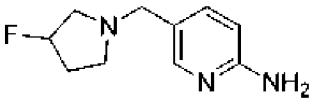
ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 64		307,2
Промежуточное соединение 65		208,1
Промежуточное соединение 66		208,1
Промежуточное соединение 67		194,1
Промежуточное соединение 142		321,2
Промежуточное соединение 143		321
Промежуточное соединение 144		319,4
Промежуточное соединение 145		333,2
Промежуточное соединение 146		305,1

Промежуточное соединение 68

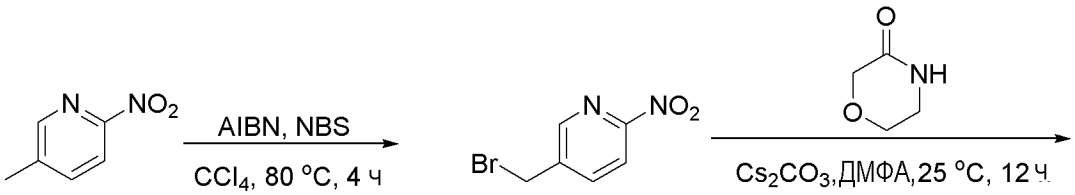


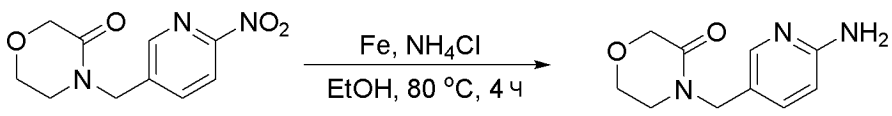
Смесь 3,3-дифторпирролидина (128,0 мг, 1,2 ммоль), 3,3-дифторпирролидина (128 мг, 1,2 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (633 мг, 3,0 ммоль) в ДХМ (8 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (24 г, MeOH в ДХМ 0-20% за 20 минут) с получением целевого продукта (156 мг, выход 73%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 214,2 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 69		217,1
Промежуточное соединение 70		203,1
Промежуточное соединение 71		194,1
Промежуточное соединение 72		196,1

Промежуточное соединение 73





Стадия 1

К перемешиваемому раствору 5-метил-2-нитропиридина (5,0 г, 36,2 ммоль) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (6,7 г, 38,0 ммоль) и азо-диизобутиронитрил (0,6 г, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 4 часов. Фильтровали полученную смесь через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с получением целевого продукта (4,8 г, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 216,9 $[M+H]^+$.

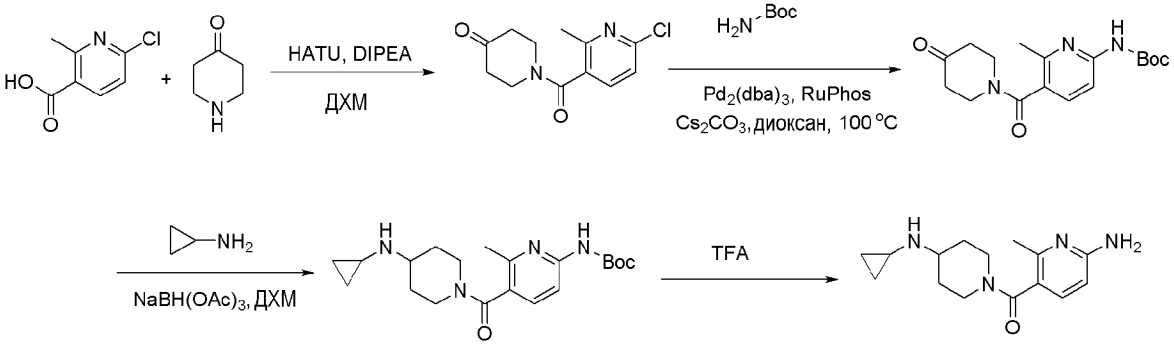
Стадия 2

Перемешиваемую смесь морфолин-3-она (1,4 г, 13,8 ммоль) и карбоната цезия (2,2 г, 6,9 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. К указанной выше смеси добавляли 5-(бромметил)-2-нитропиридин (1,0 г, 4,6 ммоль) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов в атмосфере N_2. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить осадок, который очищали с получением целевого продукта (100 мг, выход 7%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 238 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К перемешиваемому раствору 4-[(6-нитро-3-пиридил)метил]морфолин-3-она (40,0 мг, 168 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли NH_4Cl (100 мг, 2,0 ммоль) и порошок железа (37,6 мг, 674 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 12 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (23,0 мг, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 208 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 74



Стадия 1

Смесь 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 11,6 ммоль), пиперидин-4-она (1,4 г, 13,9 ммоль) , N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (3,8 г, 29,1 ммоль) и HATU (5,3 г, 14,0 ммоль) в ДХМ (25 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали

при помощи колоночной флэш-хроматографии (40 г, EtOAc в ПЭ 0-100% за 20 минут) с получением целевого продукта (3,5 г, выход 95%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 253,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Смесь трет-бутилкарбамата 1-(6-хлор-2-метил-пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-она (760 мг, 3,0 ммоль) (421 мг, 3,6 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (137 мг, 149 мкмоль), RuPhos (137 мг, 294 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,5 г, 4,6 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (12 г, EtOAc в ПЭ 0-100% за 10 минут) с получением целевого продукта (430 мг, выход 36%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 334,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3

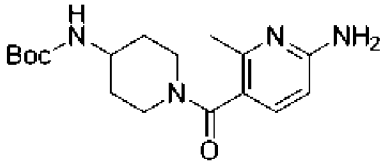
Смесь циклопропанамина трет-бутил-N-[6-метил-5-(4-оксопиперидин-1-карбонил)-2-пиридил]карбамата (1,9 г, 5,9 ммоль) (681 мг, 11,9 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (3,8 г, 17,9 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (200 мл), а затем экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (40 г, EtOAc в ПЭ 0-100% за 25 минут) до целевого продукта (1,3 г, выход 30%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 375,1 $[M+H]^+$.

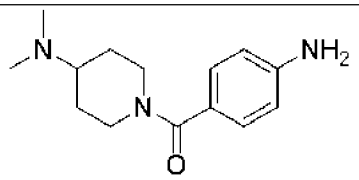
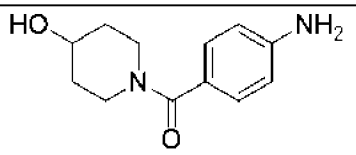
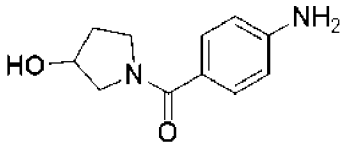
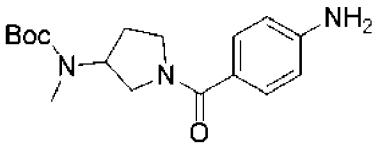
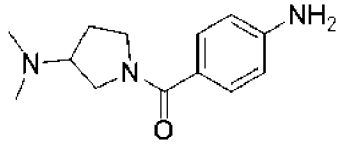
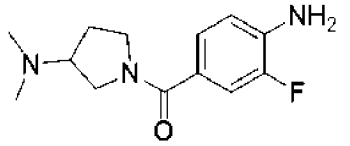
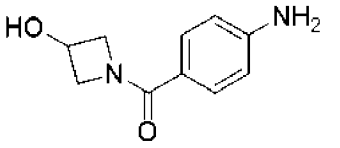
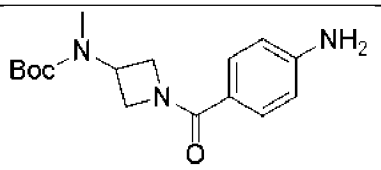
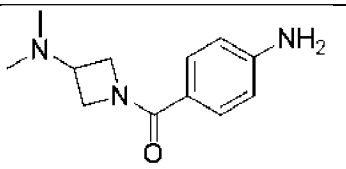
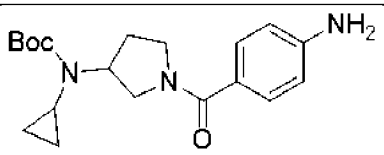
Стадия 4

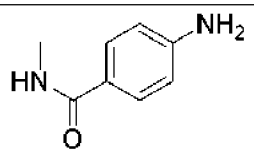
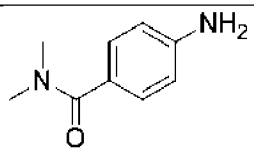
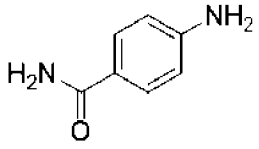
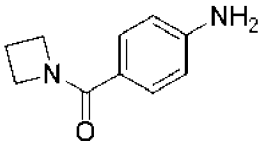
Смесь трет-бутил-N-[5-[4-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбонил]-6-метил-2-пиридил]карбамата (1,3 г, 3,4 ммоль) в TFA (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь добавляли безводный K_2CO_3 и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением целевого продукта (750 мг, выход 80%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 275,1 $[M+H]^+$.

Дополнительное промежуточное соединение согласно настоящему изобретению было получено с использованием соответствующего производного.

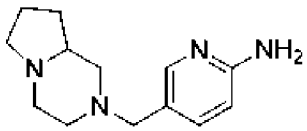
Выбранное соединение и соответствующие данные о его характеристиках представлены в таблице ниже.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 75		335,2

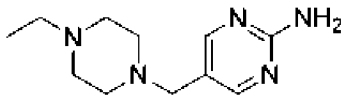
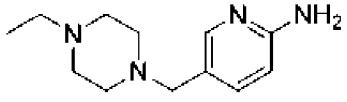
Промежуточное соединение 147		248,1
Промежуточное соединение 148		221,3
Промежуточное соединение 149		207,1
Промежуточное соединение 150		320,2
Промежуточное соединение 151		234,2
Промежуточное соединение 152		252,1
Промежуточное соединение 153		193,0
Промежуточное соединение 154		306,2
Промежуточное соединение 155		220,1
Промежуточное соединение 156		346,2

Промежуточное соединение 157		151,0
Промежуточное соединение 158		165,0
Промежуточное соединение 159		137,0
Промежуточное соединение 160		177,0

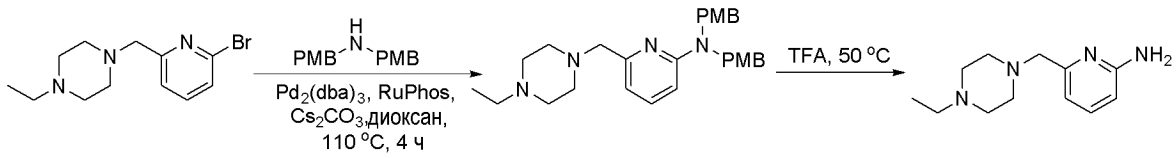
Промежуточное соединение 76



К суспензии оксалата 1,2,3,4,6,7,8,8a-октагидропирроло[1,2-a]пиразина (2,0 г, 15,8 ммоль) в ДХМ/MeCN (5/1) добавляли безводный Na_2CO_3 (4,6 г, 43,3 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Осадок и 6-аминопиридин-3-карбальдегид (1,3 г, 10,6 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл). Затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,0 г, 28,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили 10 мл MeOH. Затем смесь разбавляли EtOAc (200 мл). Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 40 г, MeOH (5% NH_4OH) в ДХМ 0-20%) с получением целевого продукта (720 мг, выход 19%). ЖХ-МС: m/z 233,1 $[M+H]^+$.

ID	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 77		222,2
Промежуточное соединение 78		221,2

Промежуточное соединение 79



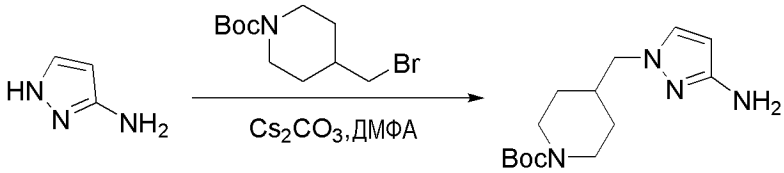
Стадия 1

Смесь 1-((6-бромпиридин-2-ил)метил) -4-этилпиперазина (300 мг, 1,1 ммоль), бис(4-метоксибензил)амина (327 мг, 1,3 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (302 мг, 0,3 ммоль), RuPhos (306 мг, 0,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (718 мг, 2,2 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали под защитой N_2 в течение 4 часов при 110°C. К этой смеси добавляли EtOAc (80 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением осадка. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 4 г, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (409 мг, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 461,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Смесь 6-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]пиридин-2-амина (130 мг, 282 мкмоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя метиловый спирт дихлорметаном 0-10%, с получением целевого продукта (50,0 мг, выход 80%) в виде чистого твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 221 $[M+H]^+$.

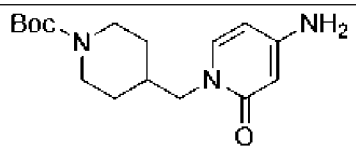
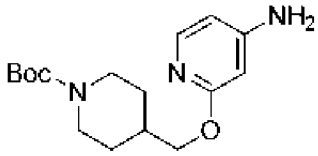
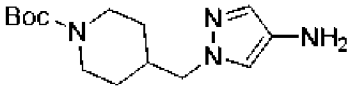
Промежуточное соединение 80



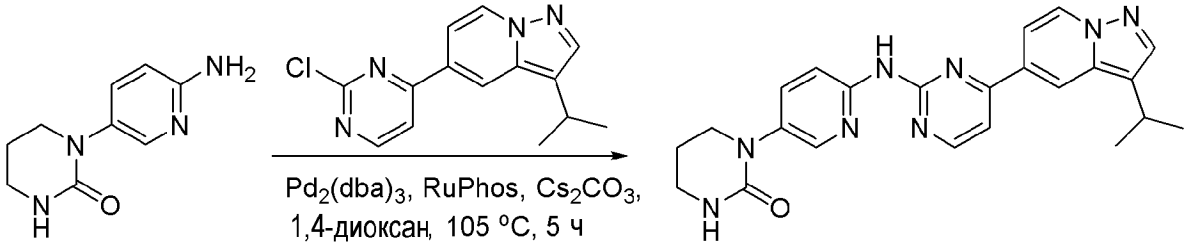
К раствору 1H-пиразол-3-амина (1,0 г, 12,0 ммоль) и трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, 12,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат цезия (11,7 г, 36,1 ммоль) при 25 ° C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Органическую фазу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане 0-15% в течение 20 минут, с получением целевого продукта (1,2 г, выход 35%) в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС: m/z 281,2 $[M+H]^+$.

Дополнительные промежуточные соединения согласно настоящему изобретению были получены с использованием соответствующих производных. Выбранные соединения и соответствующие им характеристики представлены в таблице ниже.

ID	структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 81		308,2
Промежуточное соединение 82		308,2
Промежуточное соединение 83		281,2

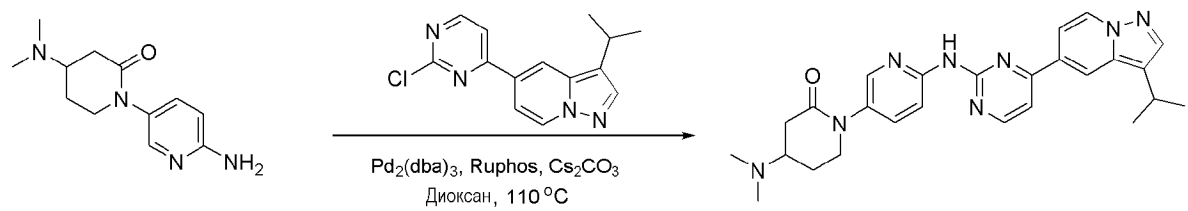
Пример синтеза 1



К перемешиваемому раствору 1-(6-амино-3-пиридил)гексагидропиримидин-2-она (38,1 мг, 198 мкмоль) и 5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридина (45,0 мг, 165 мкмоль) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (15,1 мг, 16,5 мкмоль), RuPhos (7,7 мг, 16,5 мкмоль) и карбонат цезия (161 мг, 494 мкмоль) при 25°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C. Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Очищали осадок путем при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (8,7 мг, выход 12%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 429,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: C.

Пример синтеза 16



К смеси 1-(6-амино-3-пиридил)-4-(диметиламино)пиперидин-2-она (30 мг, 128 мкмоль) и 5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридина (38,4 мг, 140,8 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (125,1 мг, 384,1 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (11,7 мг, 12,8 мкмоль) и RuPhos (11,9 мг, 25,6 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4

часов. Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали смесь ЭА (20 мл). Органическую фазу промывали водой (3×20 мл), солевый раствор (3×20 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (ДХМ/MeOH=10:1) с получением целевого продукта (23,8 мг, выход 39%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 471,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: A; IC_{50} CDK2: B.

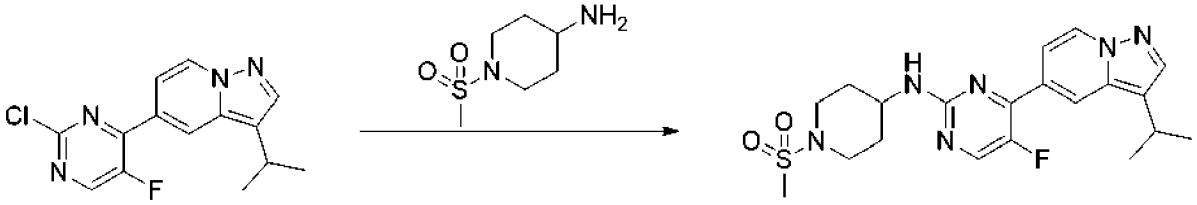
Примеры синтеза 160 и 161

N-[5-[4-(диметиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]-4-(3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиримидин-2-амин (210 мг, 459,9 мкмоль) хирально разделяли с помощью СФХ с подвижной фазой (гексан/EtOH/ДЭА= 60/40/0,1) (длина волны: УФ 214 нм, колонка: CHIRALCEL OD-H 5,0 см I.D. × 25 см L, скорость потока: 60 мл/мин), в результате чего получали пример синтеза 160 (44,2 мг, 21% выход) в виде твердого вещества желтого цвета (ЖХ-МС: m/z 471,2 $[M+H]^+$. значение э.и. >99%) и пример синтеза 161 (41,0 мг, 19% выход) в виде твердого вещества желтого цвета (ЖХ-МС: m/z 471,2 $[M+H]^+$. значение э.и. 97%).

Пример синтеза 160, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза 161, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: A; IC_{50} CDK2: A.

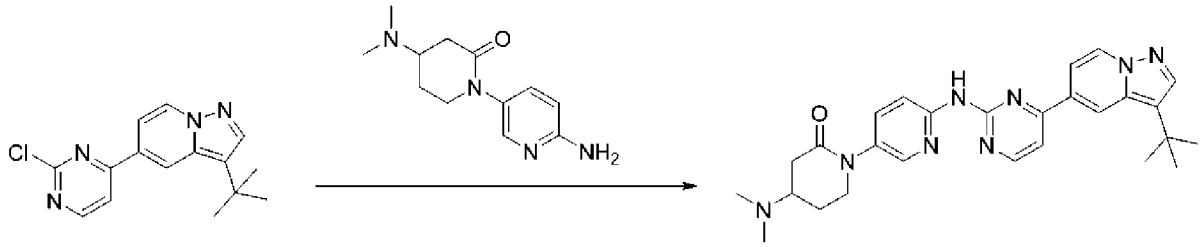
Пример синтеза 10



К раствору 1-метилсульфонилпиперидин-4-амина (20,2 мг, 113,5 мкмоль) и 5-(2-хлор-5-фтор-пиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридина (30 мг, 103,2 мкмоль) в безводном диоксане (8 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (9,45 мг, 10,3 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан (9,6 мг, 20,6 мкмоль) и карбонат цезия (100,8 мг, 309,5 мкмоль) под атмосферой N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением целевого продукта (9 мг, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 433,2 $[M+H]^+$.

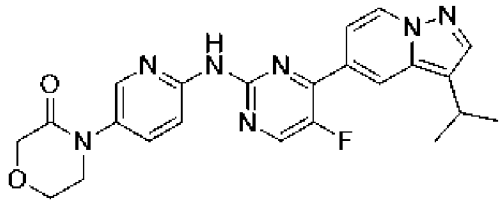
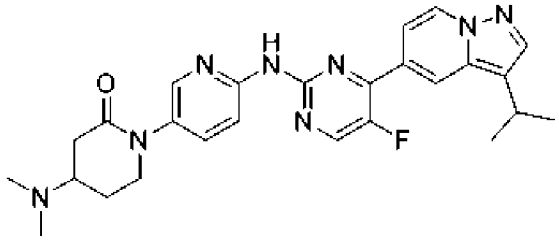
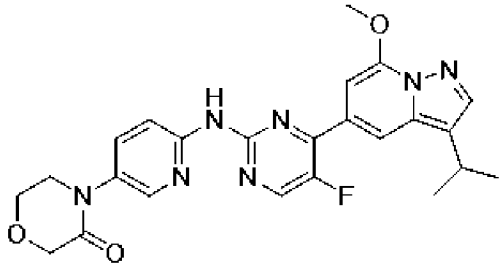
IC_{50} CDK4: B; IC_{50} CDK6: C; IC_{50} CDK2: B.

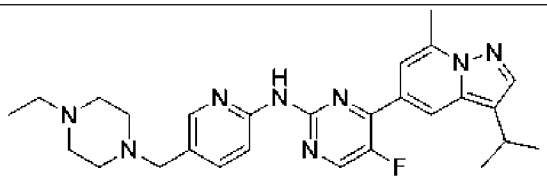
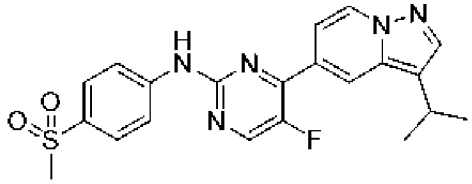
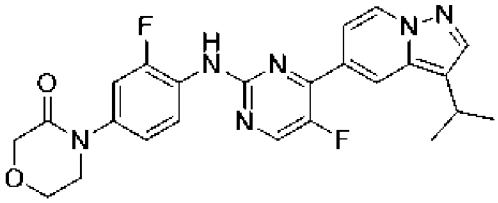
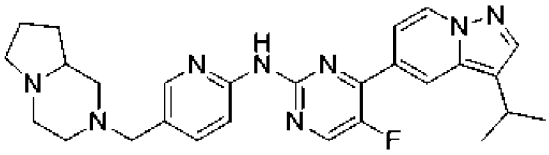
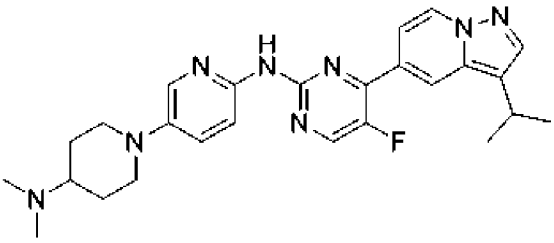
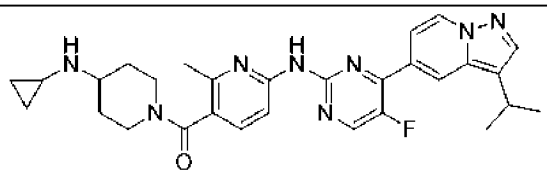
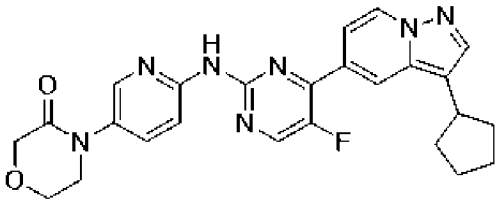
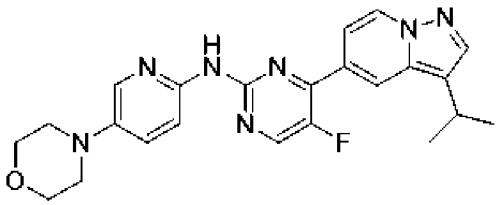
Пример синтеза 175

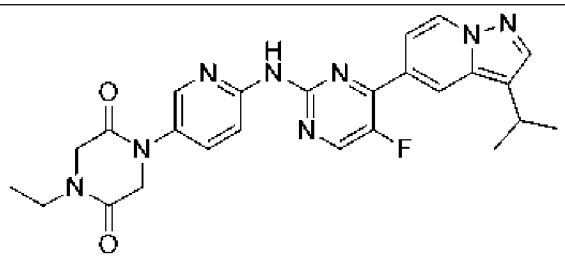
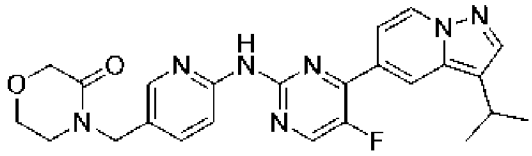
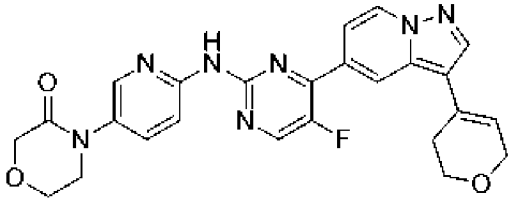
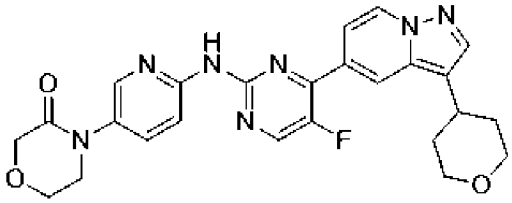
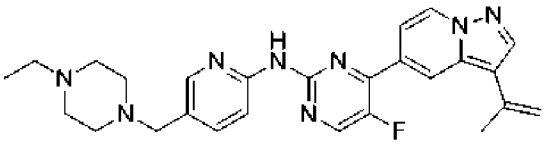
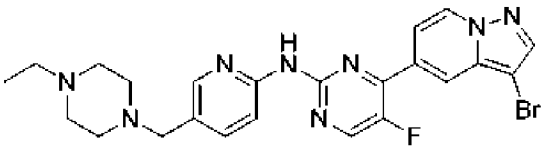
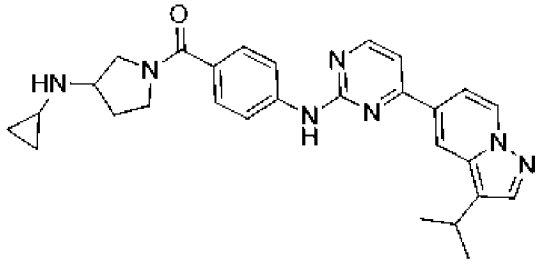
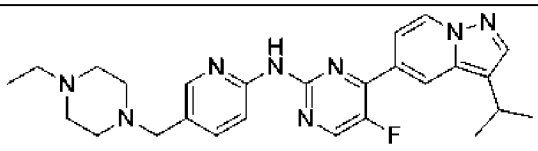


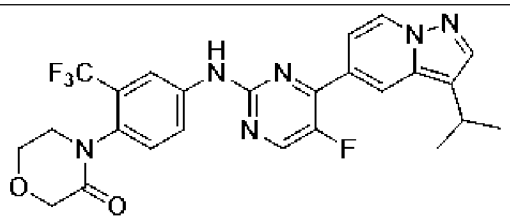
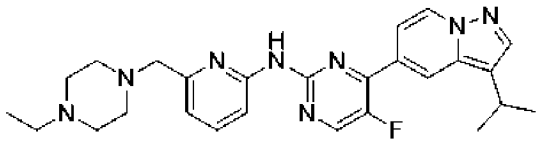
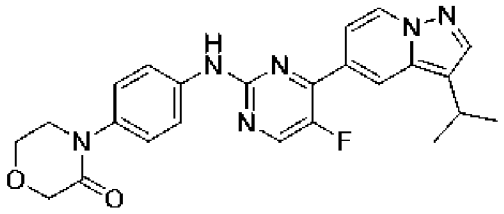
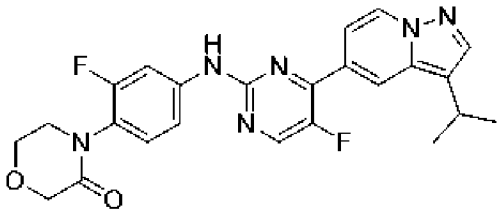
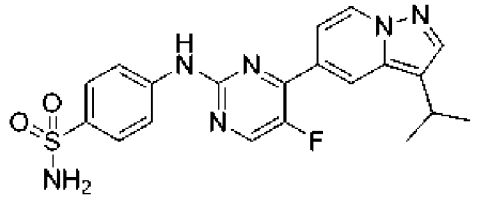
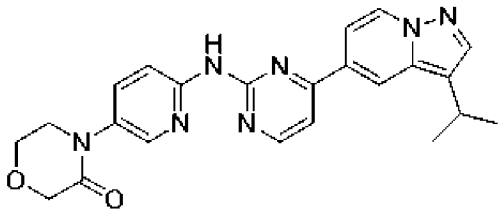
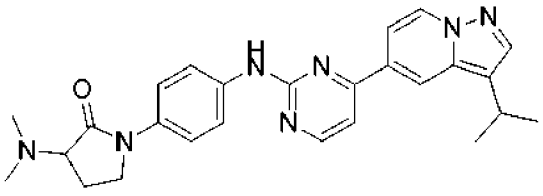
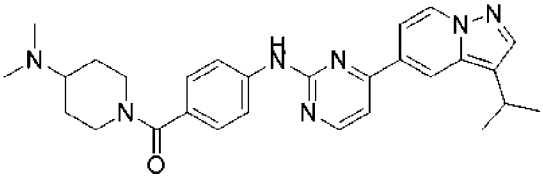
К раствору 3-трет-бутил-5-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (40 мг, 139,4 мкмоль) и 1-(6-амино-3-пиридил)-4-(диметиламино)пиперидин-2-она (32,6 мг, 139,4 мкмоль) в безводном диоксане (8 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (12,7 мг, 13,95 мкмоль), RuPhos (13 мг, 27,9 мкмоль) и карбонат цезия (136,3 мг, 418,4 мкмоль) в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (40 г колонка с силикагелем, MeOH с ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (25 мг, выход 37%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 485,3 $[M+H]^+$.

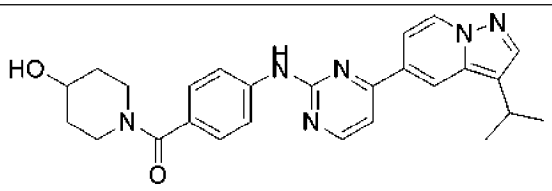
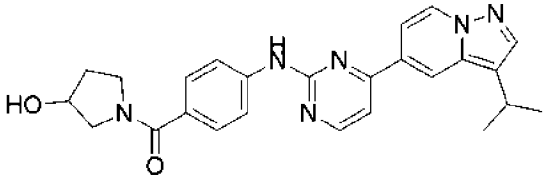
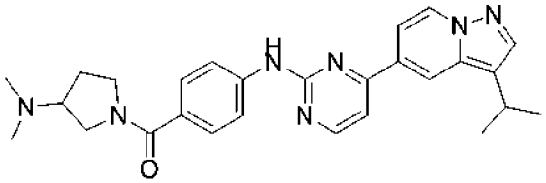
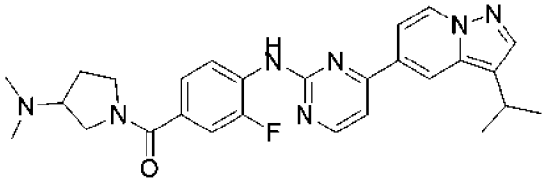
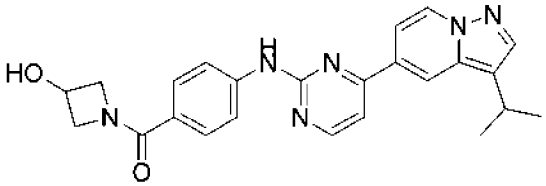
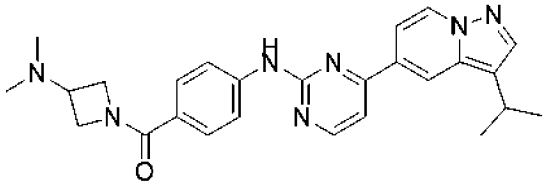
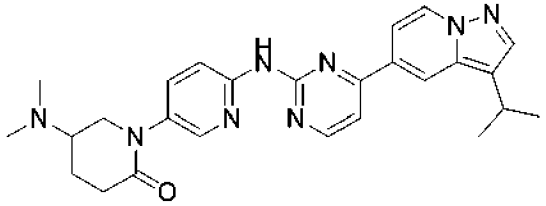
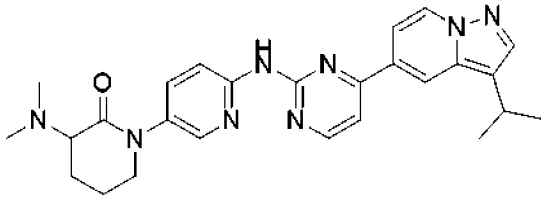
IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: A; IC_{50} CDK2: A.

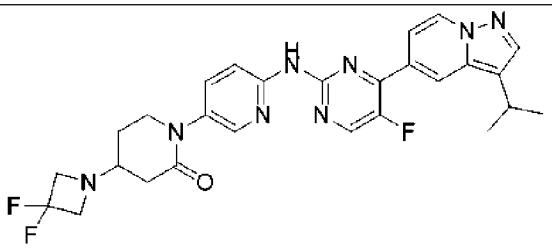
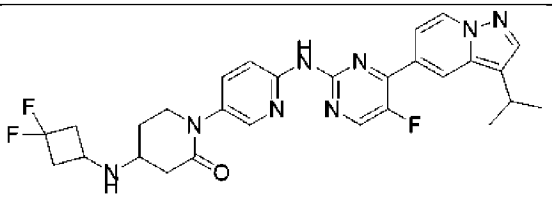
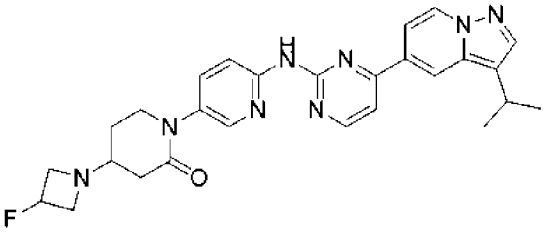
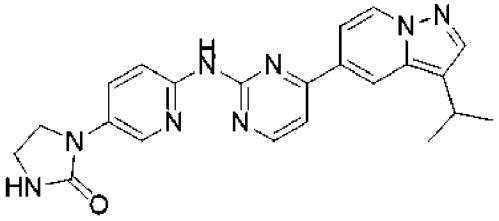
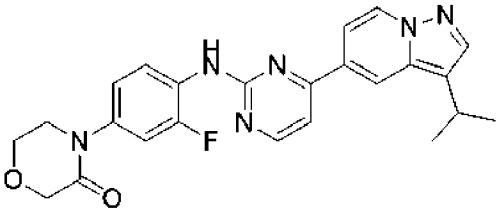
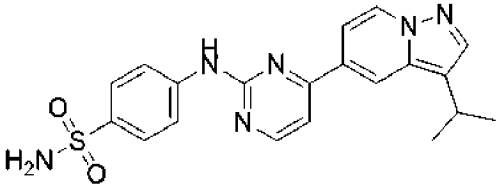
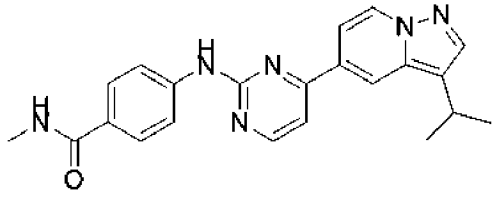
Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
2		448,3	A	B	A
3		489,3	A	B	B
4		448,2	B		C

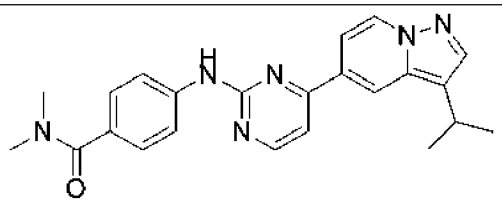
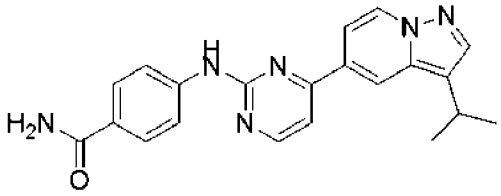
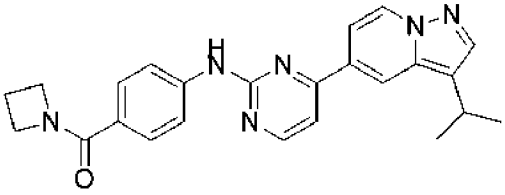
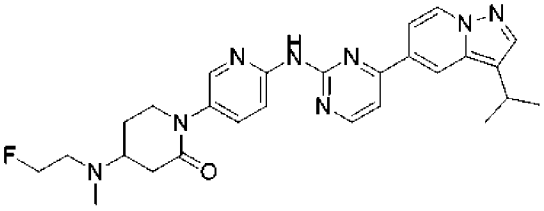
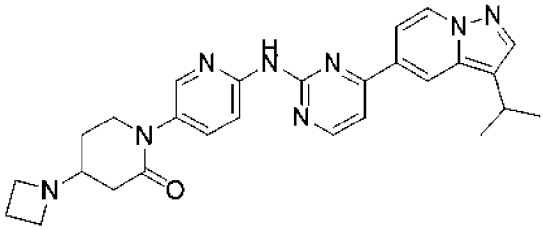
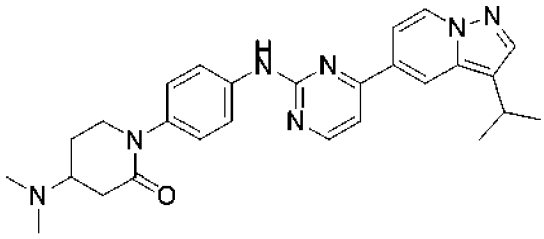
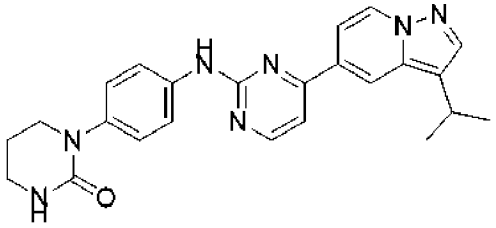
5		489,3	B	C	
6		426,1	C		B
7		465,2	A	B	A
8		487,2	B	C	D
9		475,3	A	B	C
11		529,3	B	B	C
12		474,1	B		C
13		434,2	B	B	

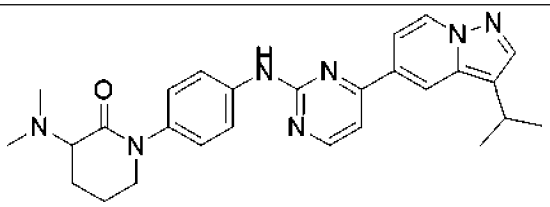
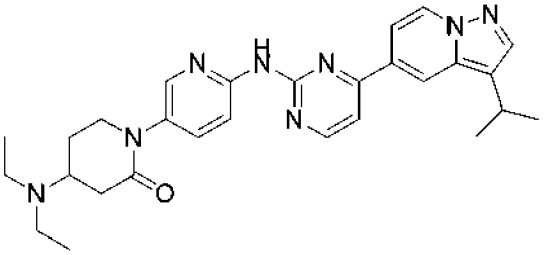
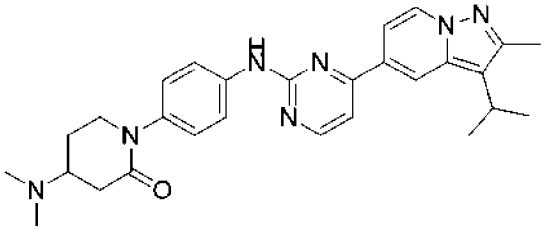
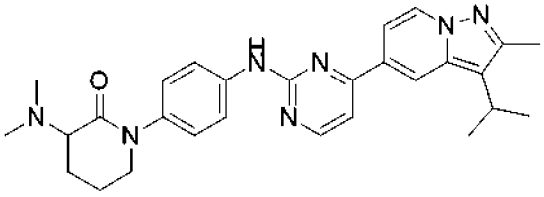
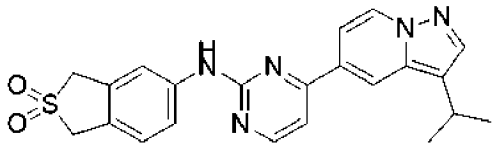
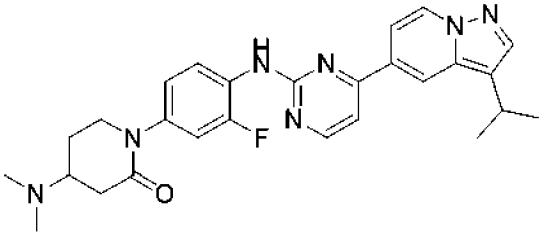
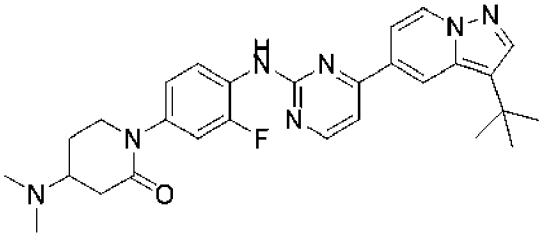
14		489,2	B		B
15		462,1	B	C	C
17		488,1	B	C	
18		490,2	B	C	
19		473,3	B	C	
20		511,2	C	D	
21		482,3	A		A
22		475,3	A	B	

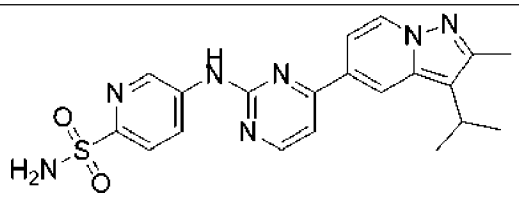
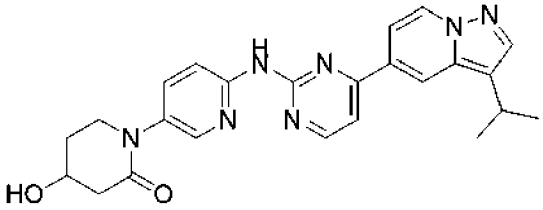
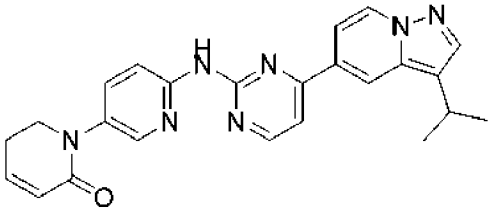
23		515,2	B	B	
24		475,2	C	D	
25		447,2	A	B	A
26		465,7	A	B	A
27		427,1	B	C	A
28		430,2	A	B	A
144		456,2	A		A
148		484,2	A		A

149		457,2	B		A
150		443,2	A		A
151		470,3	A		A
152		488,3	B		B
153		429,2	A		A
154		456,2	A		A
156		471,3	B	C	B
157		471,3	A	B	C

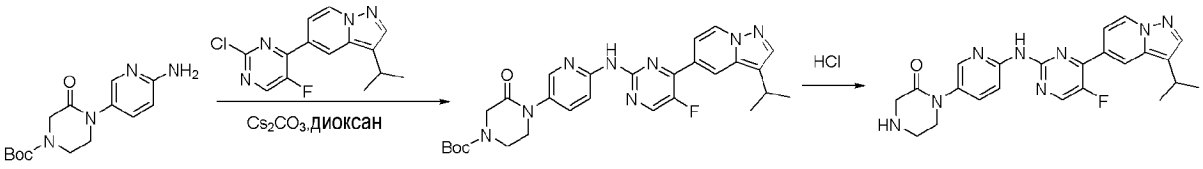
158		537,2	A	B	B
159		551,2	A	B	B
162		501,2	A	B	B
163		415,1	A	B	B
164		447,2	A	B	A
165		409,1	B	C	A
166		387,1	A	B	A

167		401,2	A	B	A
168		373,2	A	B	A
169		413,2	A	B	A
170		503,6	A		B
171		483,5	A	B	A
172		470,3	A	A	A
173		428,2	A	A	B

174		470,3	A		C
176		499,3	A	B	B
177		484,2	A	A	A
178		484,2	A		C
179		420,1	A	A	A
180		488,4	A		A
181		502,2	A		A

182		424,5	B		A
183		444,5	B	B	B
184		426,2	A	B	B

Пример синтеза 29



Стадия 1

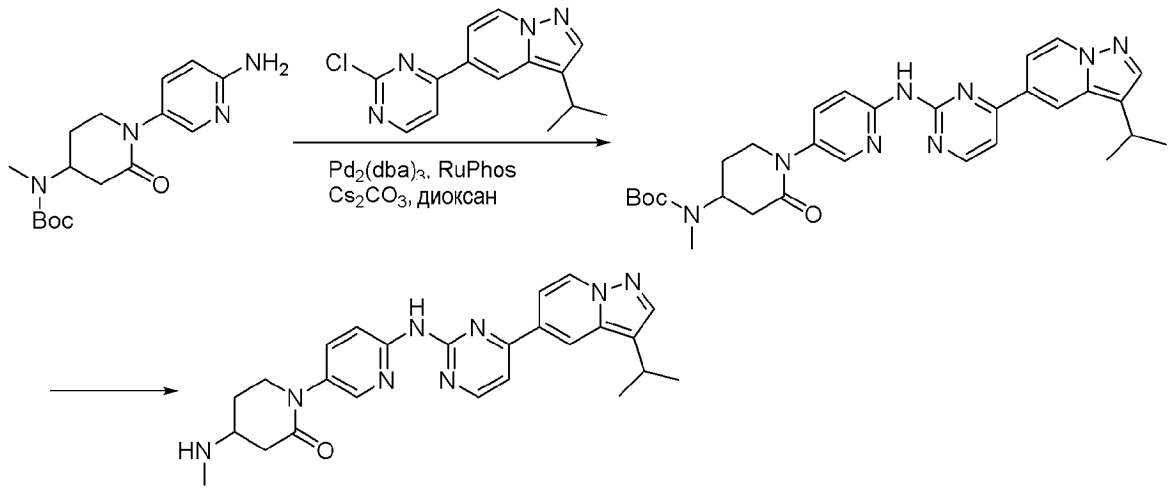
К раствору 5-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 515 мкмоль) и трет-бутил-4-(6-амино-3-пиридил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (196 мг, 670 мкмоль) в диоксане (20 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (47,2 мг, 51,6 мкмоль), RuPhos (24,0 мг) и карбонат цезия (336 мг, 1,0 ммоль) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 110°С в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ 0-15% в течение 20 минут, с получением целевого продукта (240 мг, выход 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 547,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору трет-бутил-4-[6- [[5-фтор-4-(3-изопропилпиразоло [1,5-а]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 439 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl (2 мл, 2 н. в ЭА) при 25 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 часа. Смесь фильтровали, и осадок промывали Et_2O (10 мл) с получением целевого продукта (190 мг, 96% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 447,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза 204



Стадия 1

К раствору трет-бутил-N-[1-(6-амино-3-пиридил)-2-оксо-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (399,4 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин (340 мг, 1,2 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (114,1 мг, 124,6 мкмоль), RuPhos (116,3 мг, 249,3 мкмоль) и карбонат цезия (812,3 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в герметичной пробирке вместимостью 15 мл. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (12 г силикагеля, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (544 мг, выход 78%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 557,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору трет-бутил-N-[1-[6-[[4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-2-оксо-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (544 мг, 977,2 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлороводорода (2,0 М в этилацетате) (5 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта (430 мг, 96% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 457,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: A; IC_{50} CDK2: A.

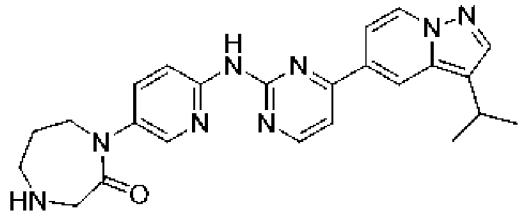
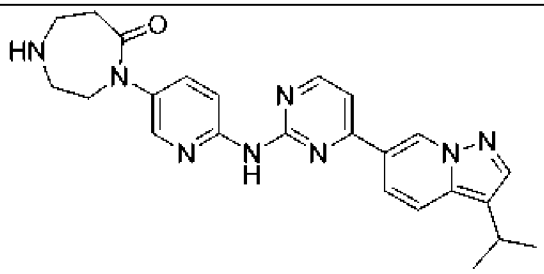
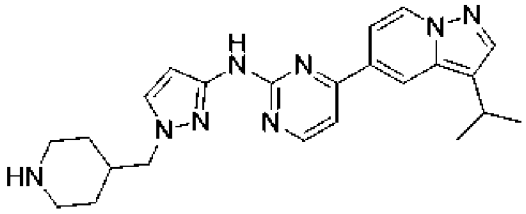
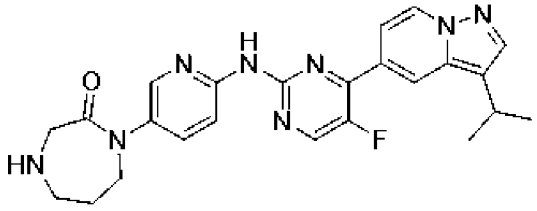
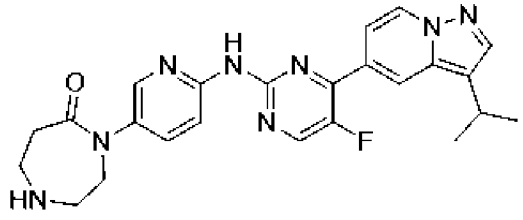
Примеры синтеза 205 и 206

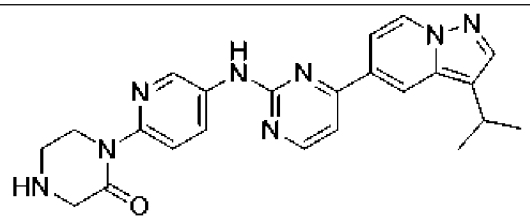
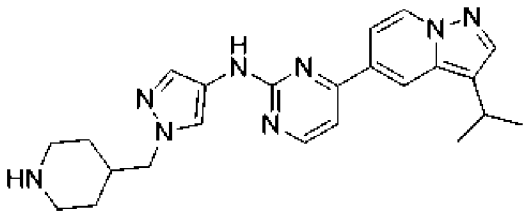
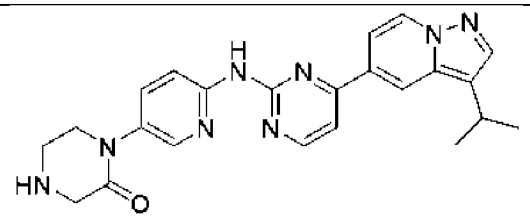
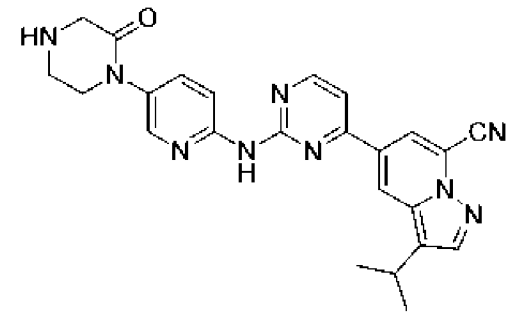
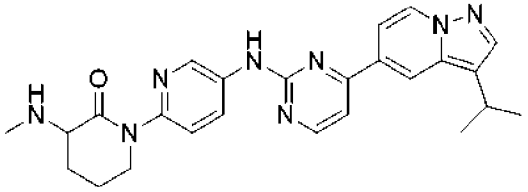
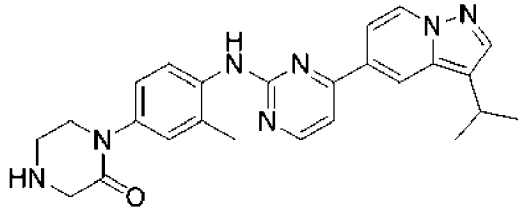
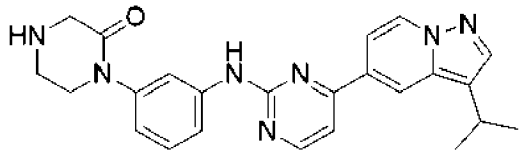
1-[6-[[4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-4-(метиламино)пиперидин-2-он (380 мг, 832 мкмоль) хирально разделяли с помощью ID колонки с подвижной фазой (MeOH/ACN/DEA=50/50/0,1) (длина волны: УФ 214 нм, колонка: CHIRALPAK ID-H 25 см L 5,0 см I.D., 10 мкм, скорость потока: 60

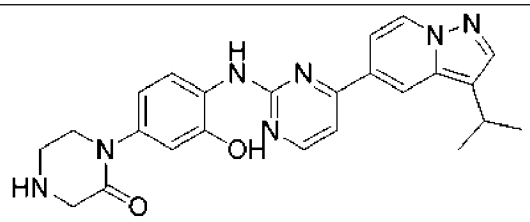
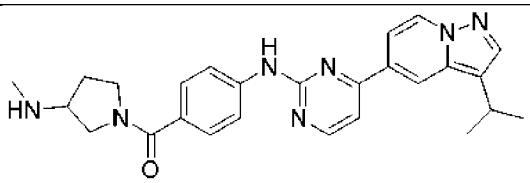
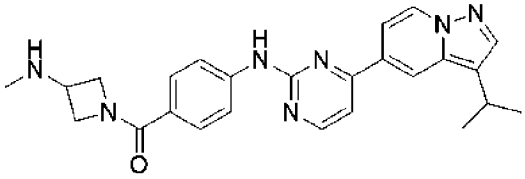
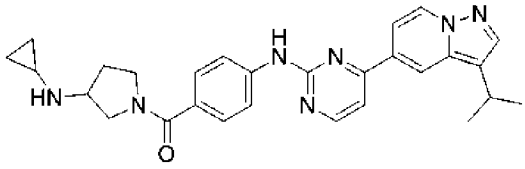
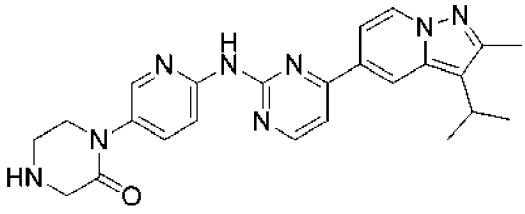
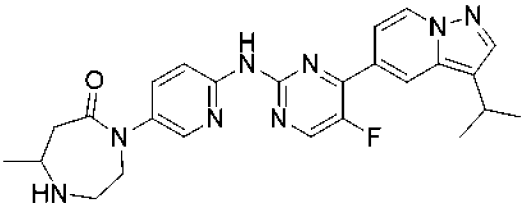
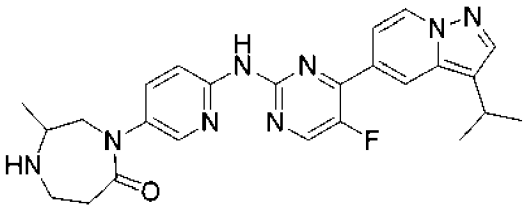
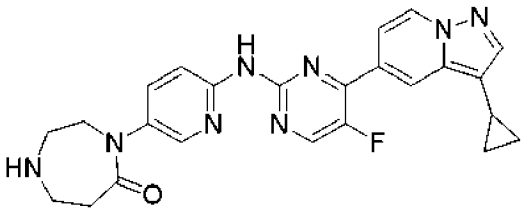
г/мин), в результате чего получали пример синтеза 205 (132 мг, 34% выхода) в виде твердого вещества белого цвета (ЖХ-МС: m/z 457,3 $[M+H]^+$. значение э.и.: >98%) и синтетический пример 206 (120 мг, 31% выхода) в виде твердого вещества белого цвета (ЖХ-МС: m/z 457,3 $[M+H]^+$. значение э.и.: >98%).

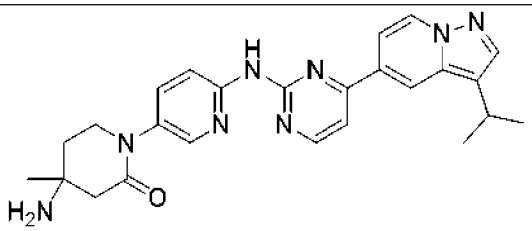
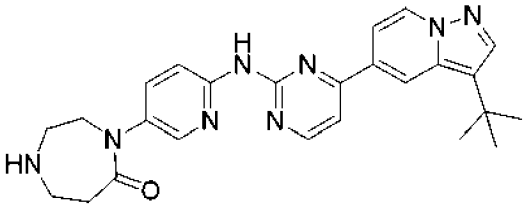
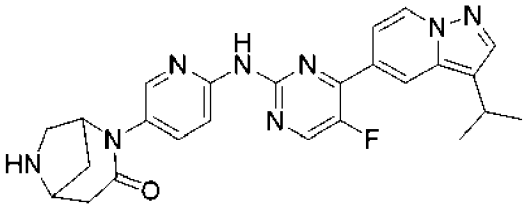
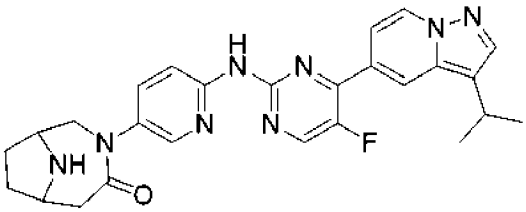
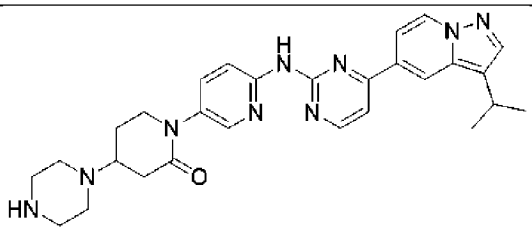
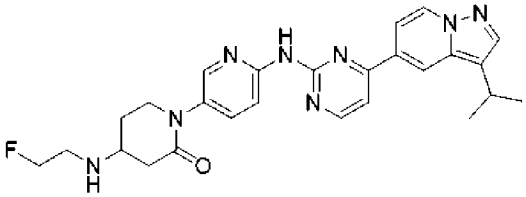
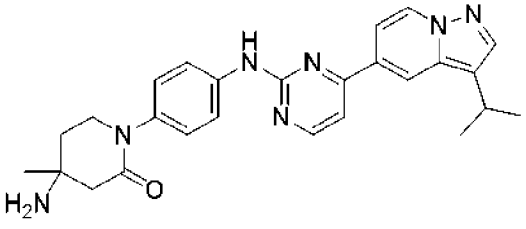
Пример синтеза 205, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: A; IC_{50} CDK2: A.

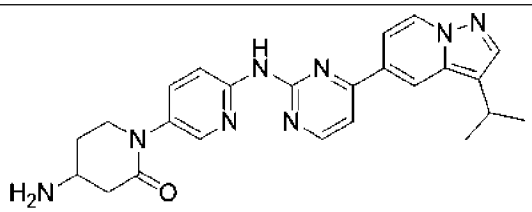
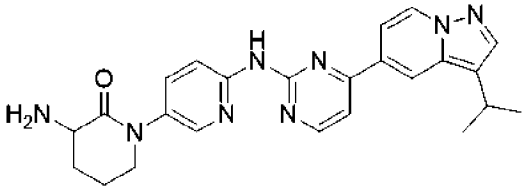
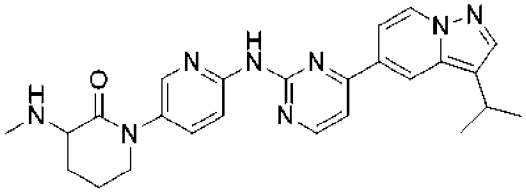
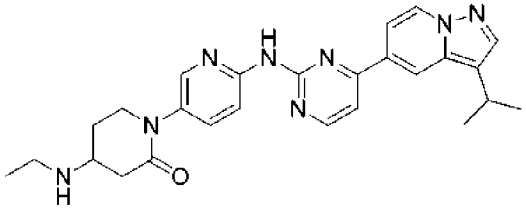
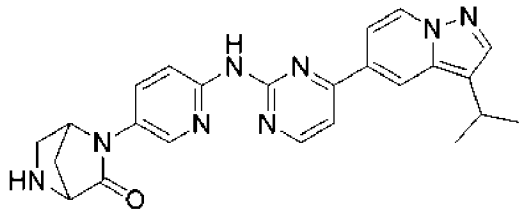
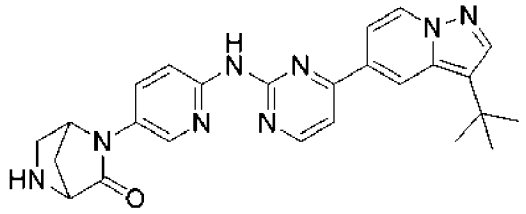
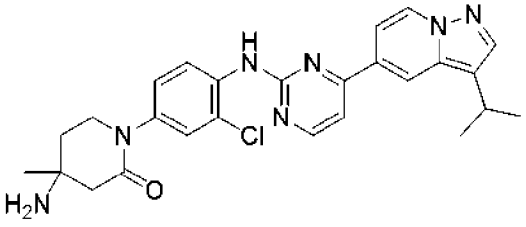
Пример синтеза 206, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK2: A.

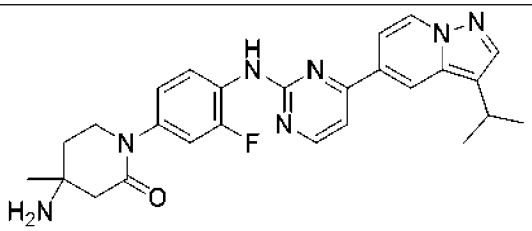
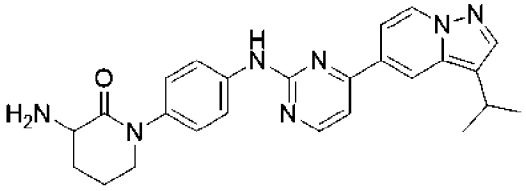
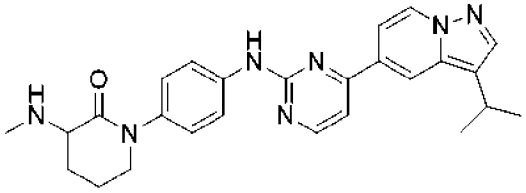
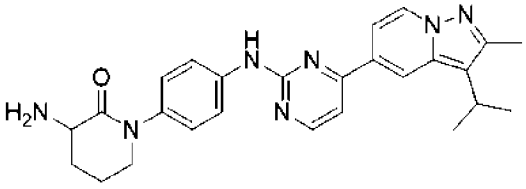
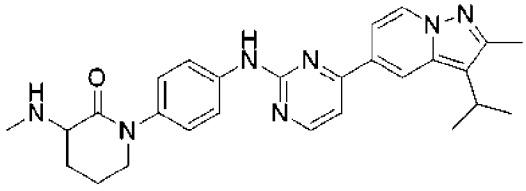
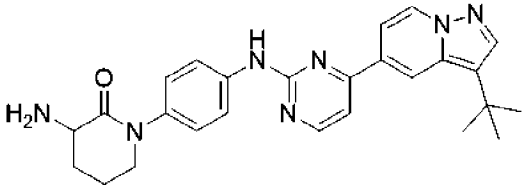
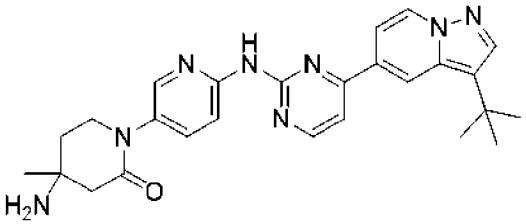
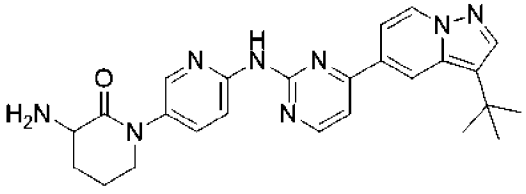
Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
30		443,7	A	B	B
31		443,2	A	B	B
32		417,2	B		D
33		461,2	A	B	B
34		461,2	A	B	B

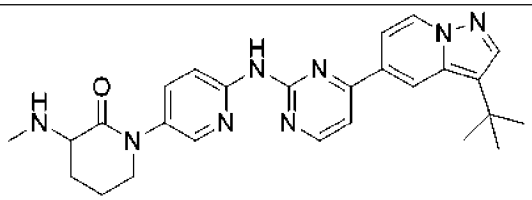
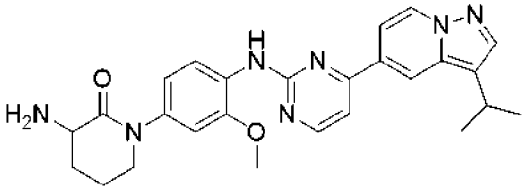
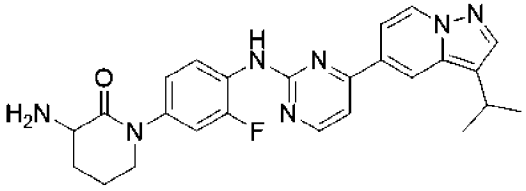
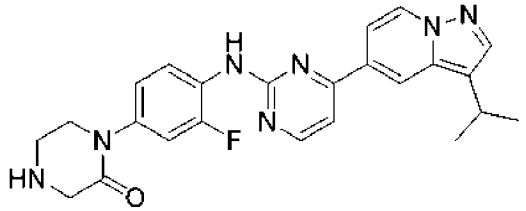
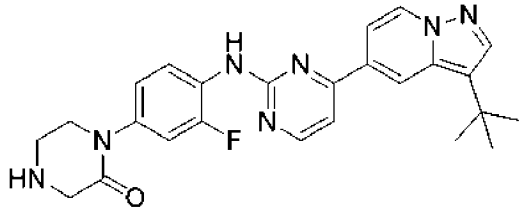
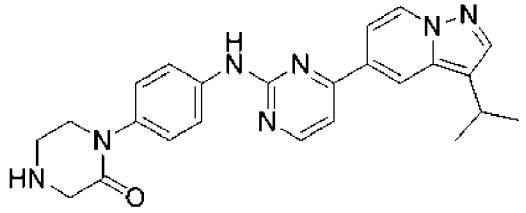
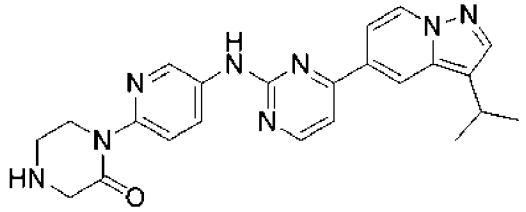
35		451,3 $[M+Na]^+$	A	B	A
36		417,2	B		B
37		429,2	A	B	A
38		454,2	B		D
185		457,5	A		B
186		442,2	B		A
187		428,2	B		B

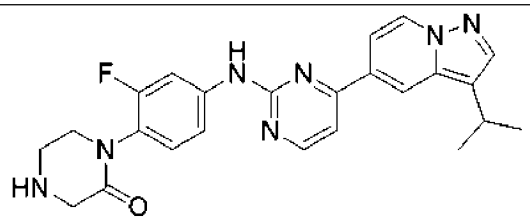
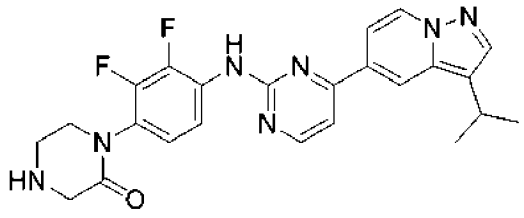
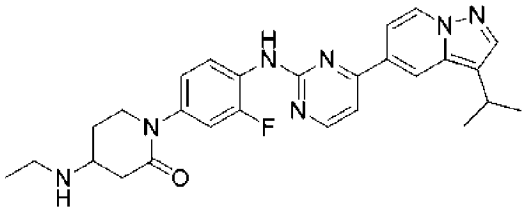
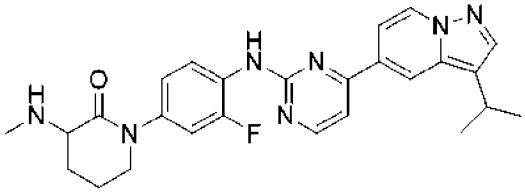
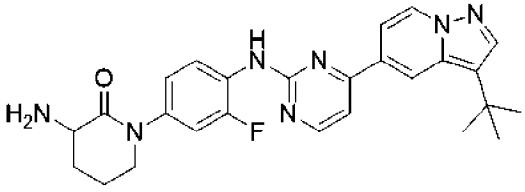
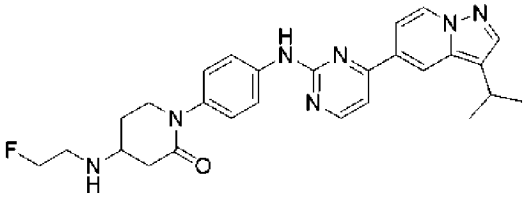
188		444,2	B		B
189		456,6	A	A	A
190		442,2	A		B
191		482,3	A	B	A
192		443,1	A	B	B
193		475,1	A	B	B
194		475,1	A	B	B
195		459,2	A	B	C

196		457,1	A	B	A
197		457,1	A	B	B
198		473,2	A	B	B
199		487,2	A	A	B
200		512,3	A	B	B
201		489,2	A		A
202		456,2	A	A	A

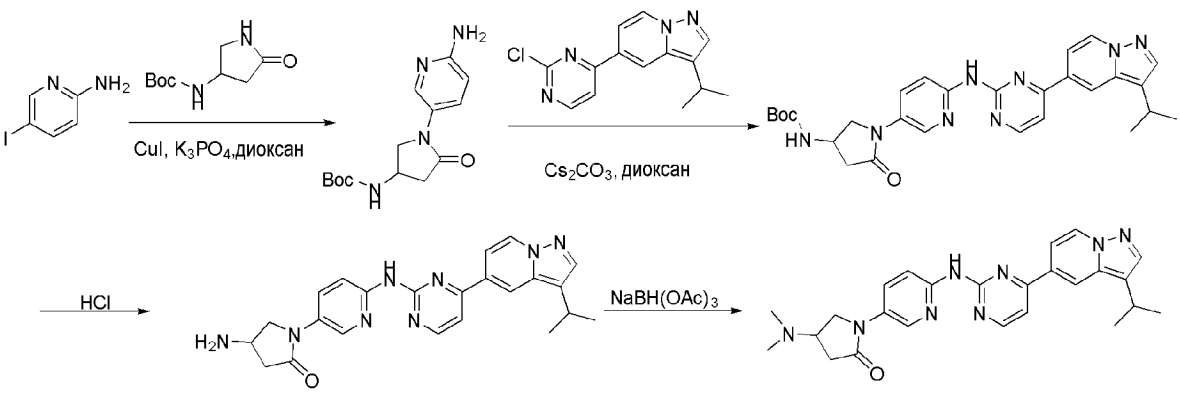
203		443,2	A	B	A
207		443,2	A	A	B
208		457,5	A		C
209		471,3	A		A
210		441,2	A		B
211		455,2	A		A
212		490,2	A		A

213		474,1	A	B	A
214		442,2	A	A	A
215		456,3	A	A	A
216		456,3	A		B
217		470,3	A	A	B
218		456,2	A	A	A
219		471,3	A		A
220		457,2	A		B

221		471,3	A		D
222		472,2	B		B
223		460,5	A		B
224		446,2	A	B	A
225		460,2	A	B	A
226		428,5	A	A	A
227		429,5	A		A

228		446,2	A		A
229		464,1	A		A
230		488,3	A		A
231		474,6	A		B
232		474,6	A		A
233		488,3	A		A

Пример синтеза 39



Стадия 1

К раствору 5-йодпиридин-2-амина (100 мг, 454 мкмоль) и трет-бутил-N-(5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (91,1 мг, 454 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли CuI (8,6 мг, 45,4 мкмоль), фосфат трикалия (289 мг, 1,3 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (12,9 мг, 90,9 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюируя MeOH в ДХМ 0-35%) с получением целевого продукта (90,0 мг, выход 67%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 292,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2

К раствору трет-бутил-N-[1-(6-амино-3-пиридил)-5-оксопирролидин-3-ил]карбамата (90,0 мг, 307 мкмоль) и 5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридина (83,9 мг, 307 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли карбонат цезия (300 мг, 923 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан (28,7 мг, 61,5 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (28,1 мг, 30,7 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя MeOH в ДХМ 0-10%, с получением целевого продукта (90,0 мг, выход 55%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 529,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3

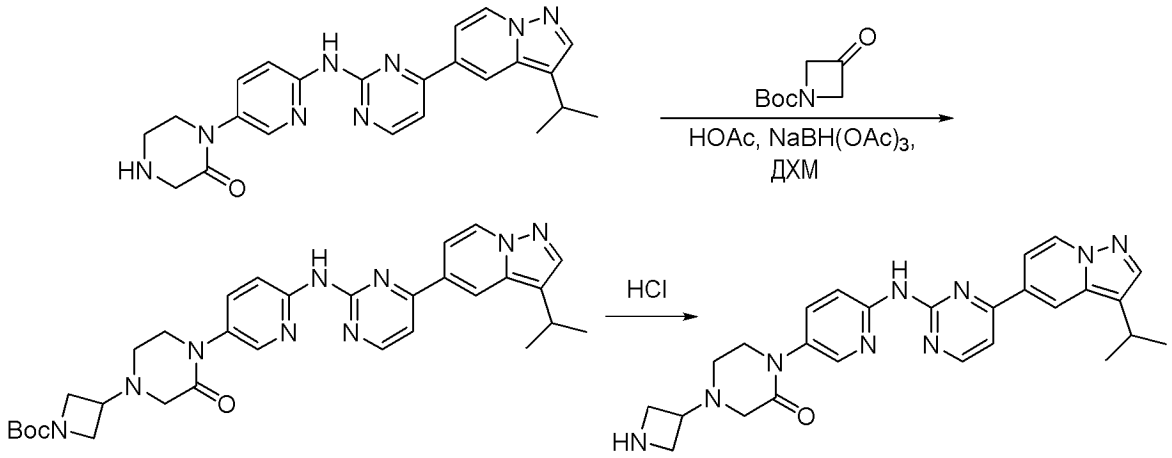
К раствору трет-бутил-N-[1-[6-[[4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-5-оксопирролидин-3-ил]карбамата (90,0 мг, 170 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl (4 н., 0,1 мл) в ЭА. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя MeOH в ДХМ 0-10%, с получением целевого продукта (70,0 мг, выход 95%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 429,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4

Раствор 4-амино-1-[6-[[4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пирролидин-2-она (50,0 мг, 116 мкмоль) и формальдегида (14,0 мг, 466 мкмоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем к указанному раствору добавляли $NaBH(OAc)_3$ (74,1 мг, 350 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали осадок при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (15,9 мг, выход 29%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 457,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза 40



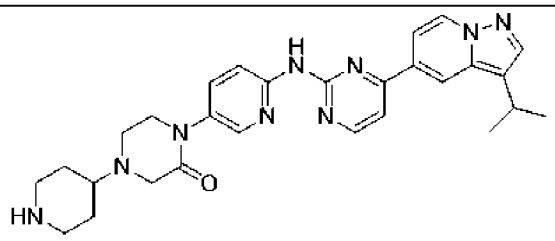
Стадия 1

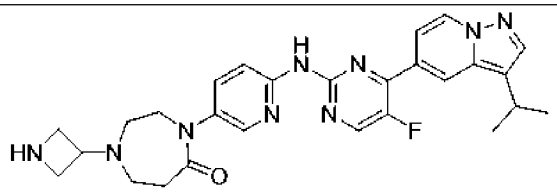
К раствору 1-[6-[[4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперазин-2-она (80 мг, 186 мкмоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (63,9 мг, 373 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триацетоксибораунид натрия (118 мг, 560 мкмоль) и уксусную кислоту (16,8 мг, 280 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали H_2O (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой концентрировали, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 12 г, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (72,0 мг, выход 66%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 584,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2

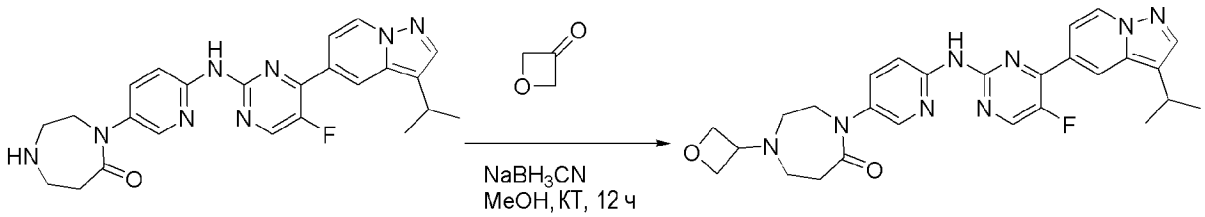
Раствор трет-бутил-3-[4 [6-[[4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 119 мкмоль) в HCl/1,4-диоксане (1 н., 10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 20 г, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (12,5 мг, выход 21%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 484,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
41		512,3	A	B	B

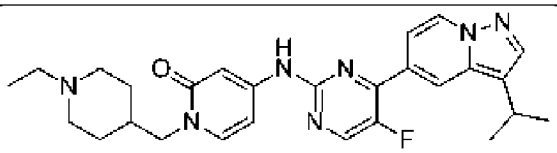
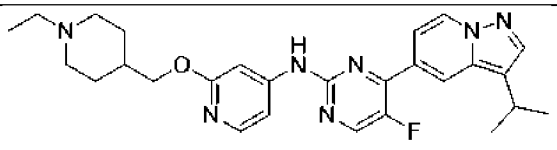
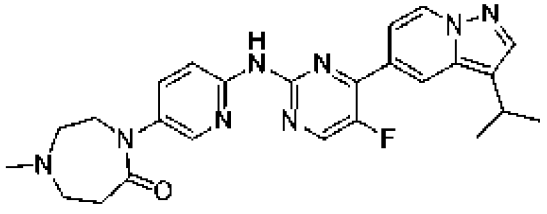
42		516,3	A	B	B

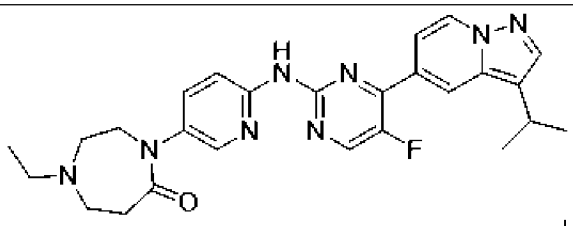
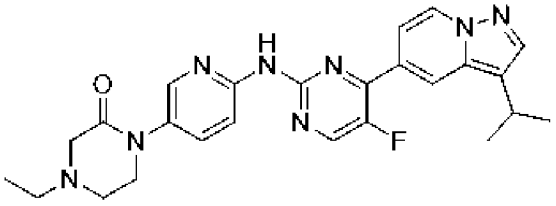
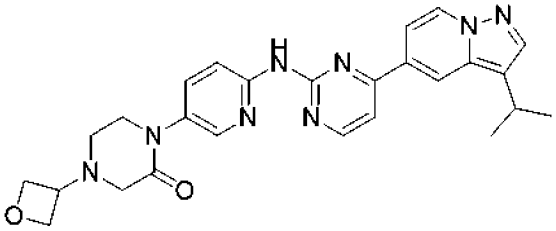
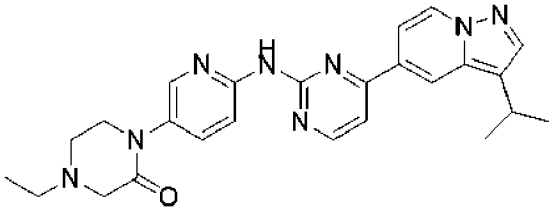
Пример синтеза 43



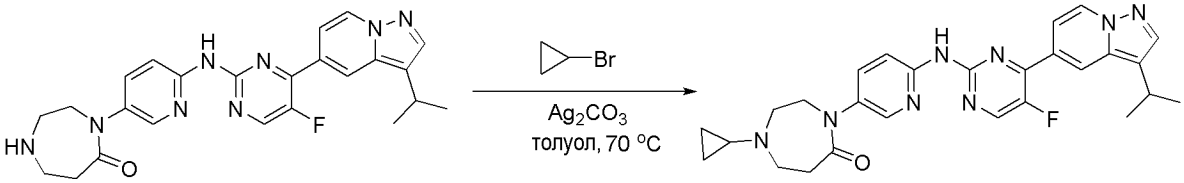
Раствор 4-[6-[[5-фтор-4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-1,4-диазепан-5-она (40,0 мг, 86,8 мкмоль), оксетан-3-она (9,0 мг, 124 мкмоль) и $NaBH_3CN$ (20,0 мг, 300 мкмоль) в метаноле (8 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Очищали осадок путем при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (12,3 мг, выход 27%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 517,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
44		490,3	A	B	C
45		490,3	A	B	A
46		475,2	A	B	B

47		489,2	A	B	B
48		475,2	A	B	B
234		485,2	A	B	B
235		457,3	A	B	B

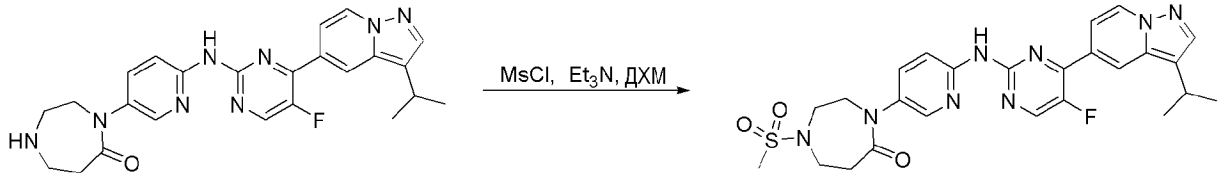
Пример синтеза 49



Раствор 4-[6-[[5-фтор-4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-1,4-диазепан-5-она (20 мг, 43,4 мкмоль), бромциклопропана (4,7 мг, 39,0 мкмоль) и карбоната серебра (7,2 мг, 43,4 мкмоль) в метилбензоле (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Затем разбавляли смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Очищали осадок путем при помощи препаративной ВЭЖХ с получением требуемого соединения (2 мг, выход 9%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 501,2 $[M+H]^+$.

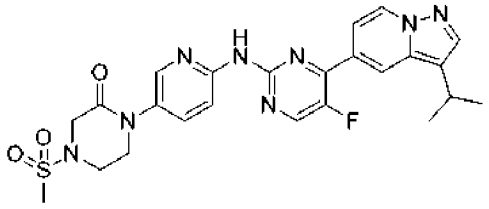
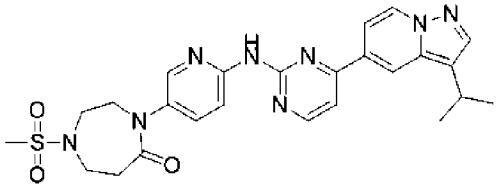
IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK2: C.

Пример синтеза 50

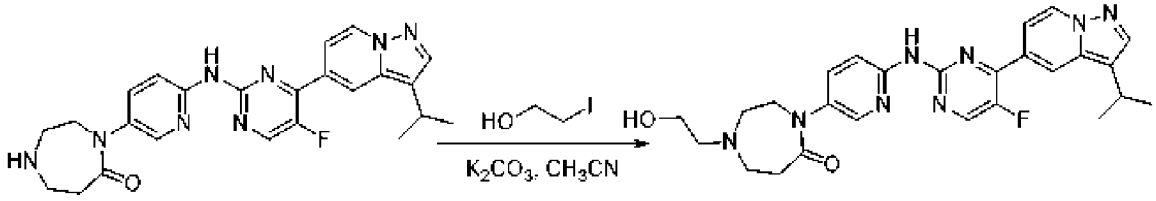


К перемешиваемому раствору 1-[6-[[5-фтор-4-(3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-1,4-диазепан-2-она (22,0 мг, 47,7 мкмоль) и ТЭА (10 мг, 100 мкмоль) в растворе ДХМ (5 мл) добавляли метилсульфонилхлорид (7,3 мг, 64,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очищали осадок при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (5,0 мг, выход 17%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 539,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
51		525,2	A	B	B
236		521,2	A	A	B

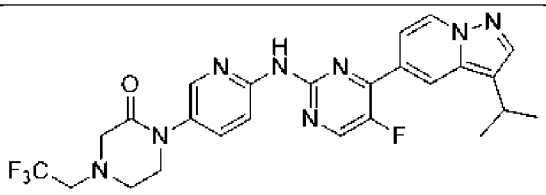
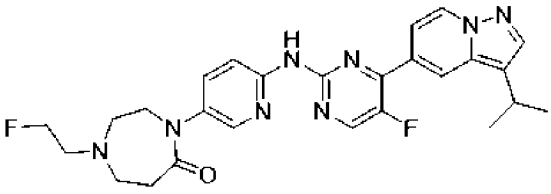
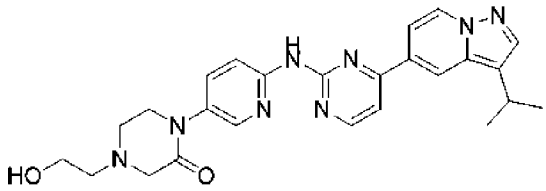
Пример синтеза 52



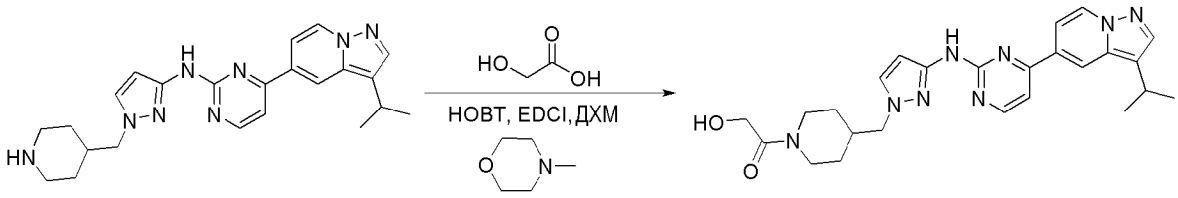
К раствору 5-[6-[[5-фтор-4-(3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]азепан-4-она (30,0 мг, 65,2 мкмоль) и карбоната дикалия (27,0 мг, 195 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-йодэтанол (13,4 мг, 78,3 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенную

органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очищали осадок при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (5,0 мг, выход 15%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 505,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
53		529,1	A	B	B
54		507,2	A		B
237		473,2	A	B	B

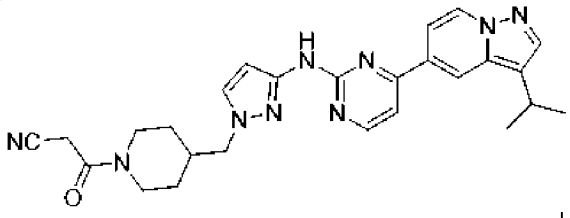
Пример синтеза 55



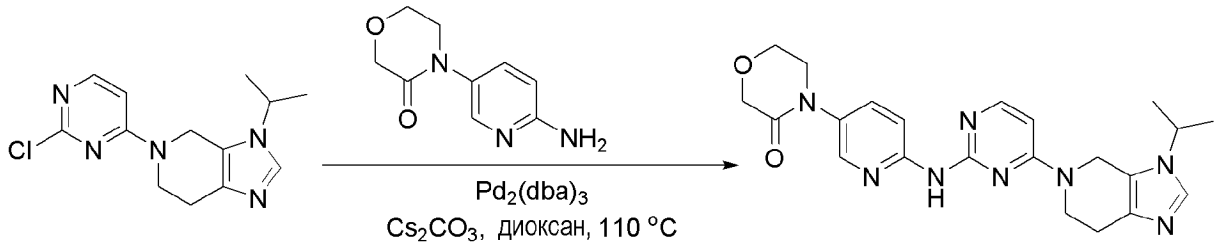
Раствор 4-(3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-N-[1-(4-пиперидилметил)пиразол-3-ил]пиримидин-2-амина (20,0 мг, 48,0 мкмоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (5,4 мг, 72,0 мкмоль), 4-метилморфолина (4,8 мг, 48,0 мкмоль), EDCI (13,8 мг, 71,9 мкмоль) и HOBT (9,7 мг, 72,0 мкмоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Затем разбавляли смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с получением целевого продукта (3,7 мг, выход 16%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 475,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример	Структура	ЖХ-МС:	CDK4,	CDK6,	CDK2

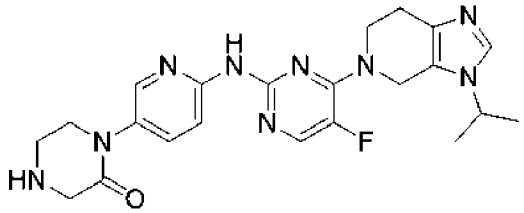
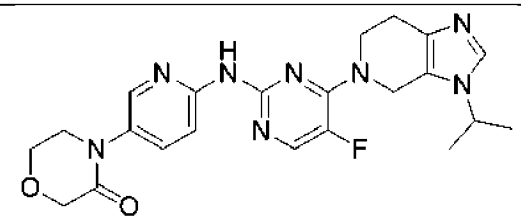
синтеза		m/z $[M+H]^+$	IC_{50}	IC_{50}	, IC_{50}
56		484,3	B		D

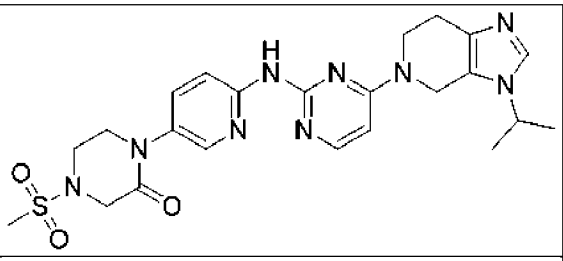
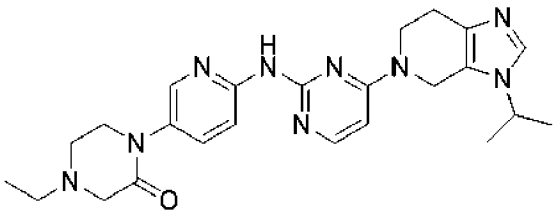
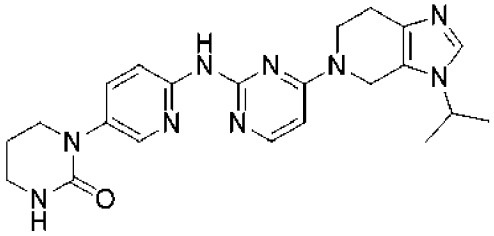
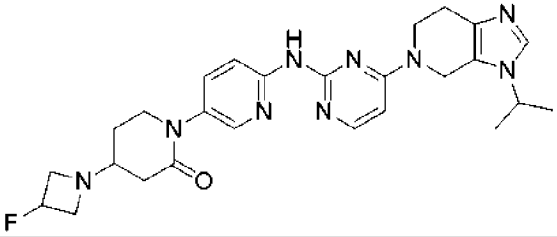
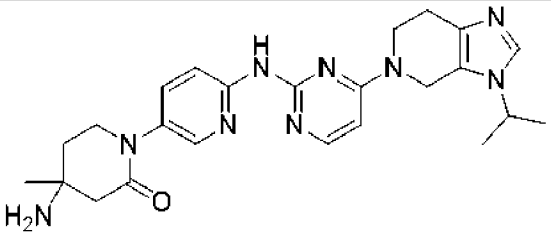
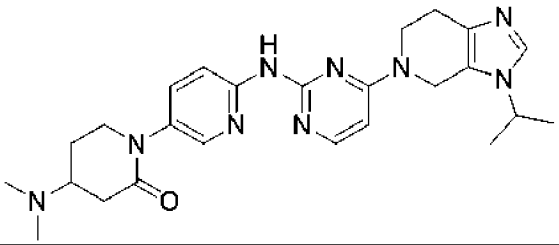
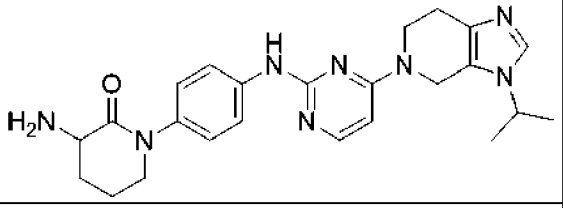
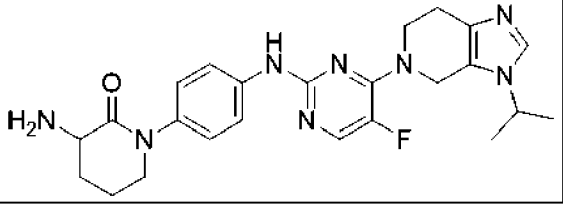
Пример синтеза 57

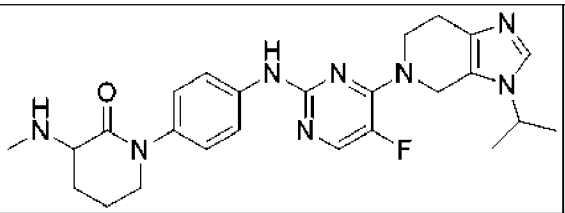
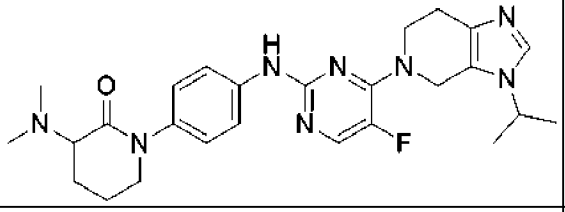
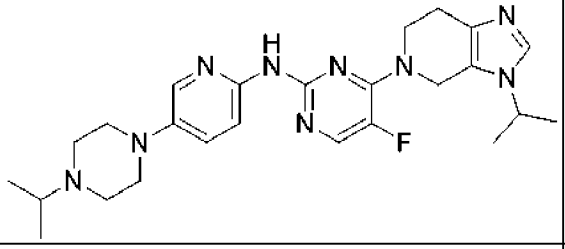
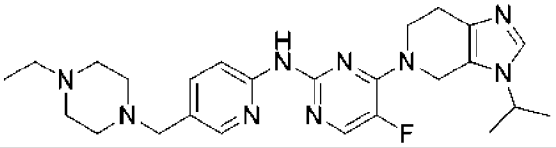
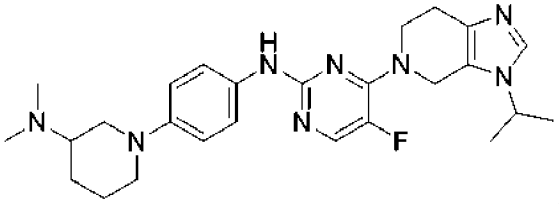
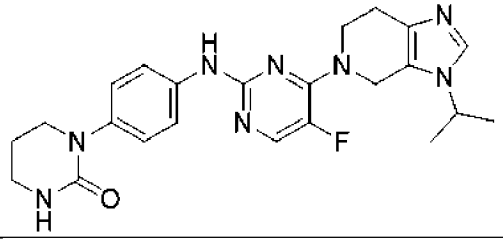
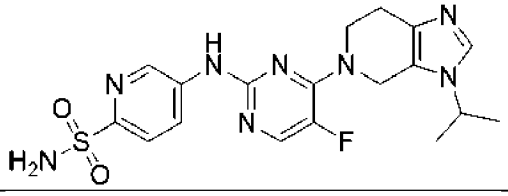
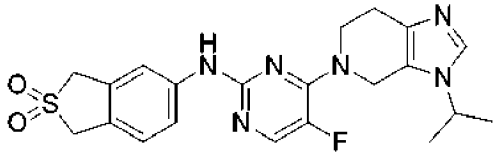
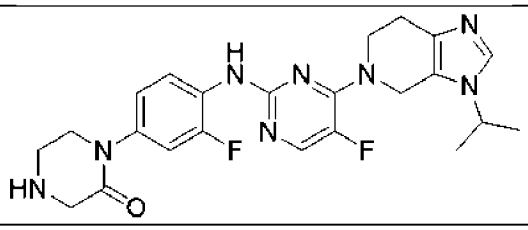


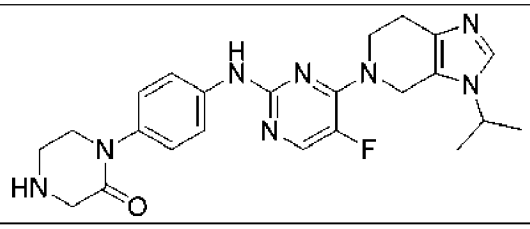
Смесь 5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-изопропил-6,7-дигидро-4H-имидазо[4,5-c]пиридина (66,0 мг, 237 мкмоль) 4-(6-амино-3-пиридил)тетрагидропиран-3-она (54,8 мг, 285 мкмоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (21,7 мг, 23,7 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфана (22,1 мг, 47,5 мкмоль) и карбоната цезия (232 мг, 712 мкмоль) в диоксане (6,5 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Очищали осадок при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (9,9 мг, выход 19%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 435,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: C; IC_{50} CDK2: B.

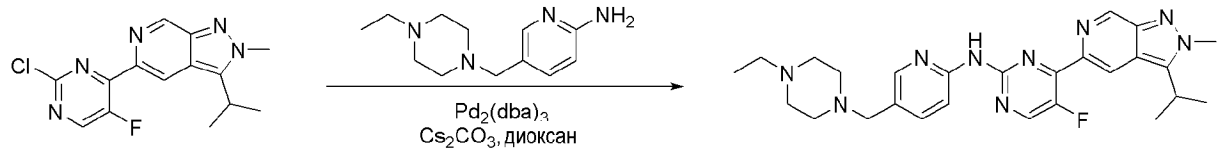
Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
238		452,5	A		B
239		453,4	A		B

240		512,2	B		B
241		462,3	B		C
242		433,5	A	B	C
243		506,3	B		B
244		462,3	A	C	B
245		476,3	A	C	B
246		447,3	A		C
247		465,2	A		B

248		479,3	A		B
249		493,3	A		B
250		480,3	A		C
251		480,3	B		D
252		479,3	A		A
253		451,2	A		B
254		433,1	B		A
255		443,1	A		A
256		469,2	A		A

257		451,2	A		A

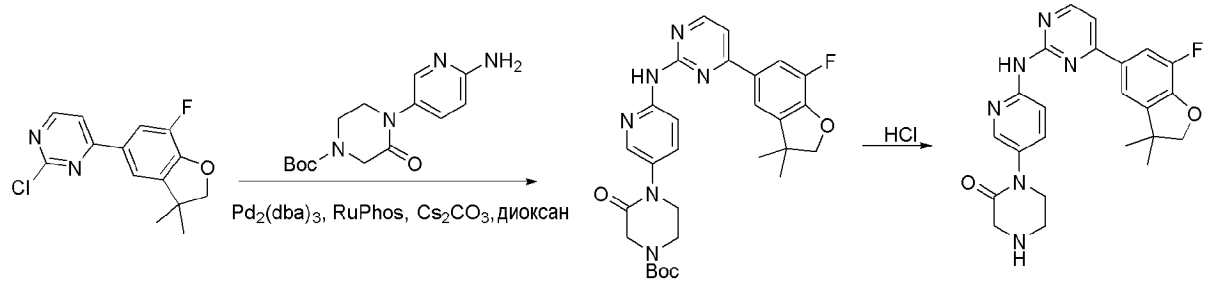
Пример синтеза 58



Смесь 5-(6-хлор-3-фтор-2-пиридил)-3-изопропил-2-метилпиразоло[3,4-c]пиридина (30,0 мг, 98,4 мкмоль), 5-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-амина (26,0 мг, 118 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (4,5 мг, 4,9 мкмоль), RuPhos (4,5 мг, 9,8 мкмоль) и Cs_2CO_3 (64,1 мг, 196 мкмоль) в диоксане (4 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (3,0 мг, выход 6%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 490,1 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: C; IC_{50} CDK6: D.

Пример синтеза 59



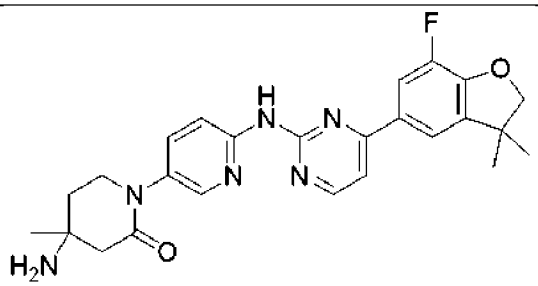
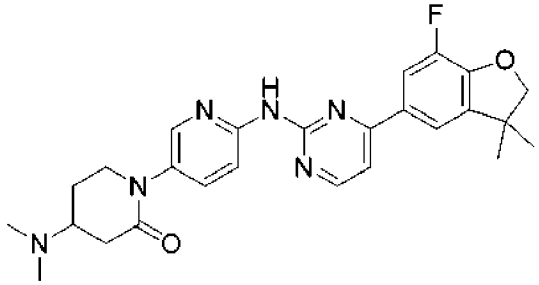
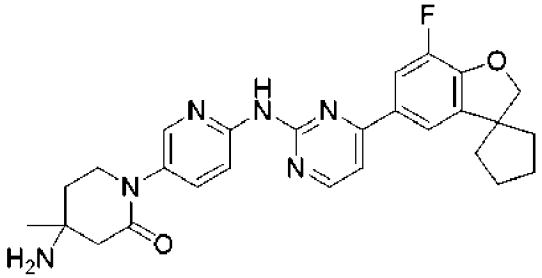
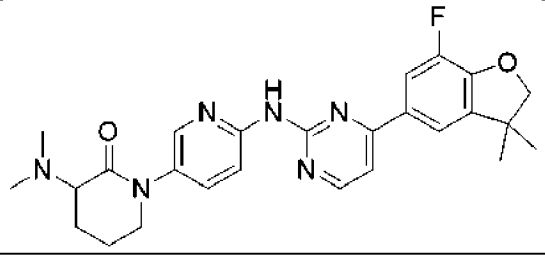
Стадия 1

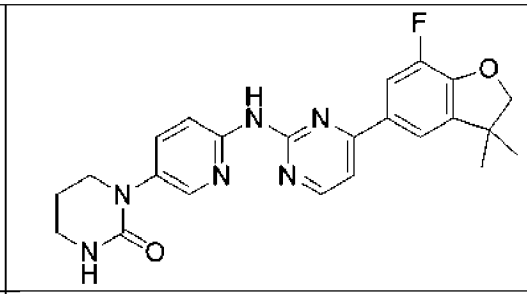
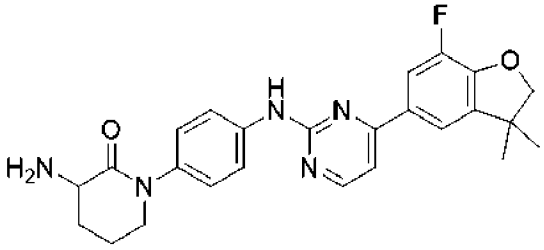
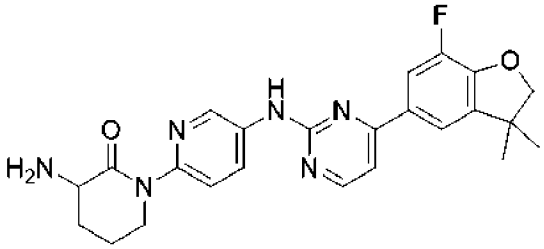
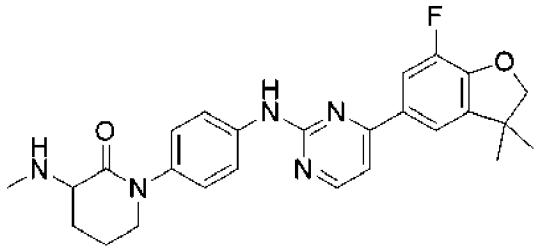
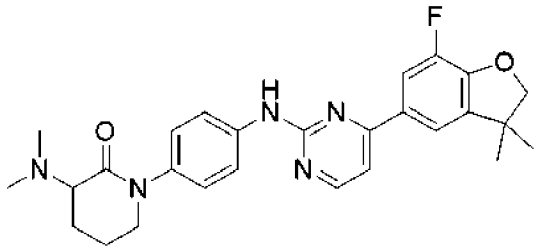
Смесь 2-хлор-4-(7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиримидина (50,0 мг, 180 мкмоль), трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (26,0 мг, 216 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (10,0 мг, 10,0 мкмоль), RuPhos (10, 0 мг, 19,0 мкмоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 400 мкмоль) в диоксане (8 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (60 мг, 50%). ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 535,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2

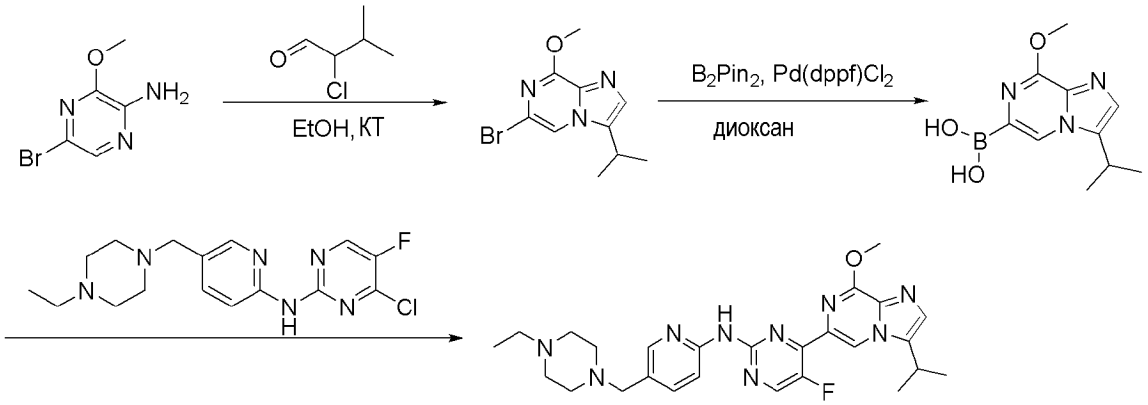
Раствор трет-бутил-4-(6-((4-(7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил) пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (60,0 мг, 112 мкмоль) в HCl/1,4-диоксане (1 н., 10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (20 г колонка с силикагелем, MeOH в ДХМ 0-10%) с получением целевого продукта (38,0 мг, выход 78%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 435,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
258		463,2	A	B	B
259		477,2	A	B	B
260		489,2	A		B
261		477,2	A	B	D

262		435,1	A		C
263		448,5	A		B
264		449,2	A		B
265		462,2	A		B
266		476,2	A		C

Пример синтеза 60



Стадия 1

К раствору 5-бром-3-метоксипиразин-2-амина (500 мг, 2,5 ммоль) в EtOH (10 мл) при 25°C по каплям добавляли 2-хлор-3-метилбутаналь (443 мг, 3,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, чтобы получить осадок. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:EtOAc=10:1-5:1) с получением целевого продукта (25,0 мг, выход 4%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 270,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2

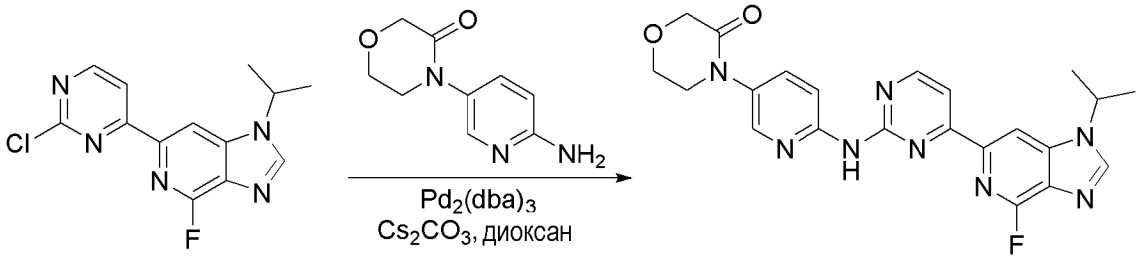
К раствору 6-бром-3-изопропил-8-метоксиимидазо[1,2-a]пиразина (25,0 мг, 0,09 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли B_2Pin_2 (150 мг, 0,6 ммоль), KOAc (27,0 мг, 0,3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (15,0 мг, 0,02 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали с диатомитом, концентрировали с получением целевого продукта (30 мг) в виде твердого желтого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 236,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3

К раствору (3-изопропил-8-метоксиимидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)бороновой кислоты (25,0 мг, 0,1 ммоль) и 4-хлор-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фторпиримидин-2-амина (37,0 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2CO_3 (30,0 мг, 0,2 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (15,0 мг, 0,02 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (5,1 мг, выход 9%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 506,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: B; IC_{50} CDK6: C.

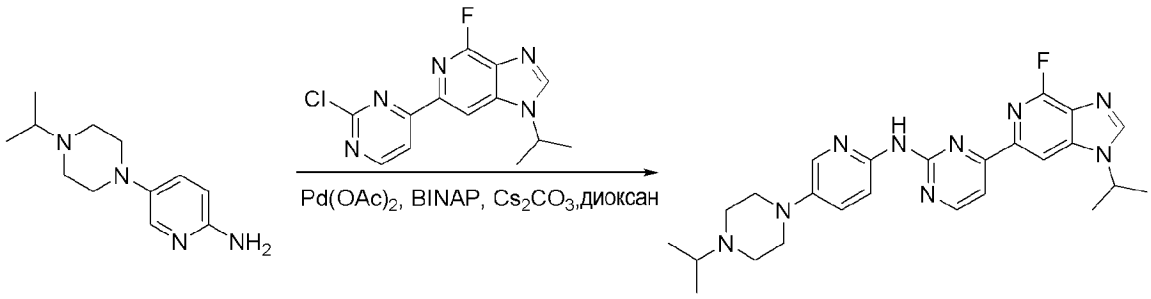
Пример синтеза 61



К смеси 6-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-изопропилимидазо[4,5-c]пиридина (22,0 мг, 75,4 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4-(6-амино-3-пиридил)морфолин-3-он (16,0 мг, 82,8 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан (12,0 мг, 25,7 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (11,0 мг, 12,0 мкмоль) и карбонат цезия (80,0 мг, 245 мкмоль), смесь дегазировали N_2. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке (ДХМ/MeOH=20/1-8/1) с получением целевого продукта (1 мг, выход 3%). ЖХ-МС: m/z 449,1 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: B.

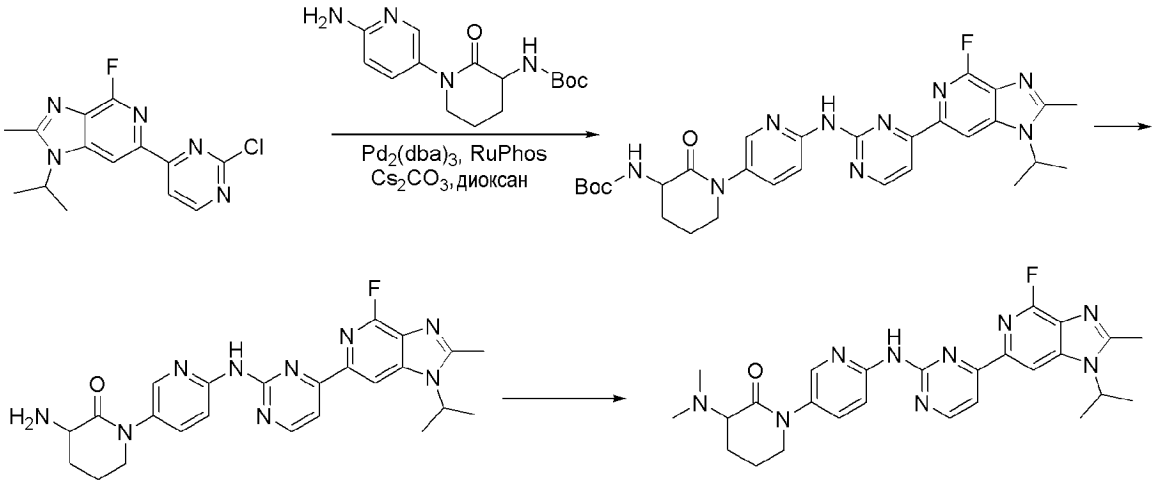
Пример синтеза 287



К раствору 5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (124,6 мг, 565 мкмоль) и 6-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-изопропилимидазо[4,5-c]пиридина (150 мг, 514 мкмоль) в диоксане (15 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (47,1 мг, 51 мкмоль), RuPhos (47,9 мг, 102 мкмоль) и Cs_2CO_3 (502,6 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ 0-10%, с получением целевого продукта (107,2 мг, выход 43%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 476,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: C.

Пример синтеза 301



Стадия 1

К раствору 6-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-изопропил-2-метилимидазо[4,5-c]пиридина (150 мг, 490,6 мкмоль) и трет-бутил-N-[1-(6-амино-3-пиридил)-2-оксо-3-пиперидил]карбамата (150,3 мг, 490,6 мкмоль в диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (479,5 мг, 1,4 ммоль), RuPhos (45,7 мг, 98,1 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (44,9 мг, 49,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя MeOH в ДХМ 0-4% в течение 15 минут, с получением целевого продукта (170 мг, выход 60%) в виде твердого желтого вещества.

Стадия 2

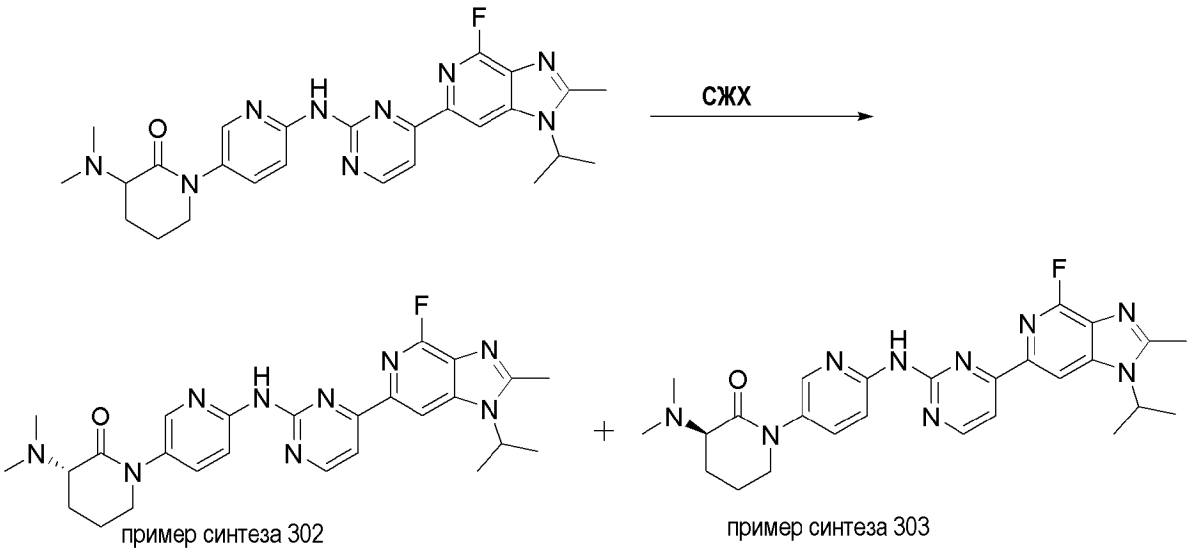
К раствору трет-бутил-N-[1-[6-[[4-(4-фтор-1-изопропил-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-2-оксо-3-пиперидил]карбамата (170 мг, 295,3 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl (2 М, 738 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (140 мг, выход 99%) в виде твердого желтого вещества.

Стадия 3

К раствору 3-амино-1-[6-[[4-(4-фтор-1-изопропил-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперидин-2-она (80 мг, 168,2 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли формальдегид (50,5 мг, 1,6 ммоль). Через 1 час к вышеуказанному раствору добавляли цианобораунид натрия (31,7 мг, 504,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (5,7 мг, выход 6%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 504,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: A; IC_{50} CDK2: D.

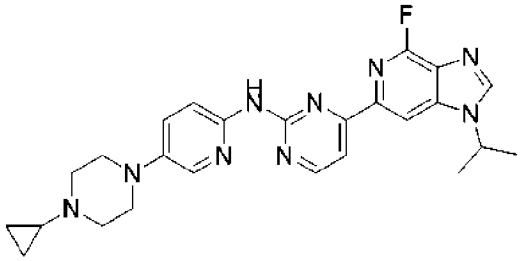
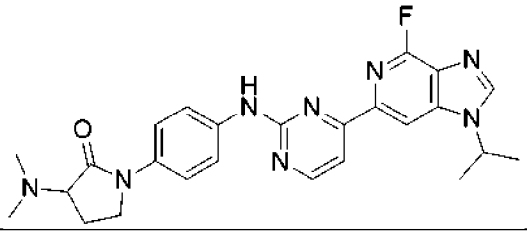
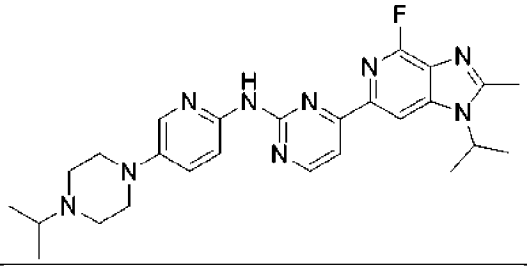
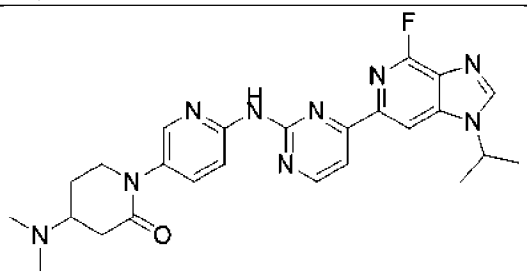
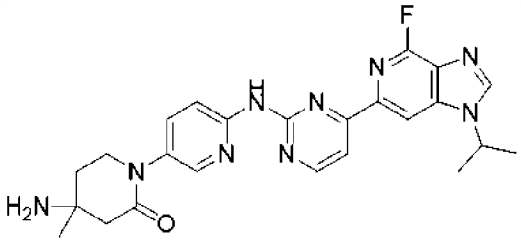
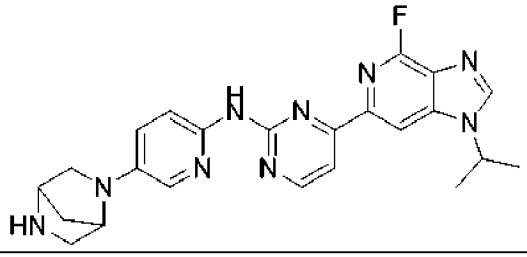
Примеры синтеза 302 и 303

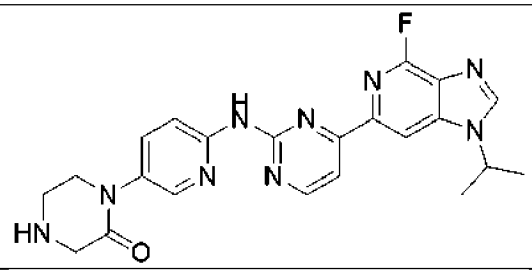
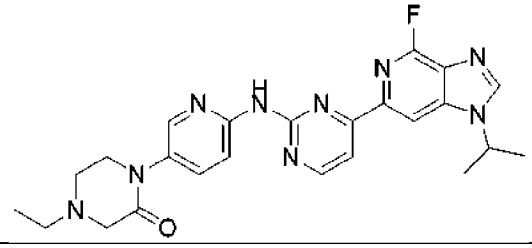
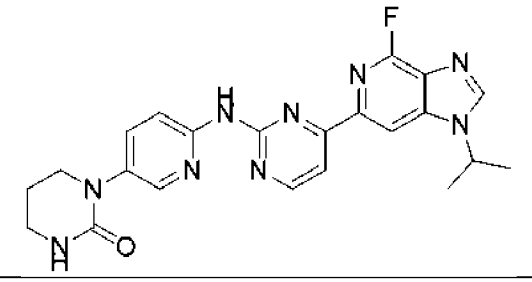
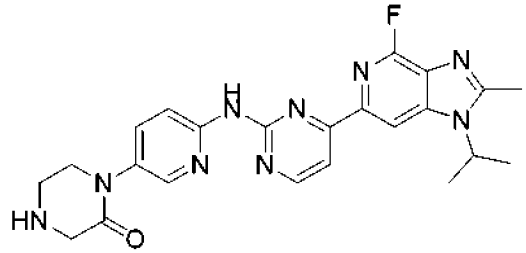
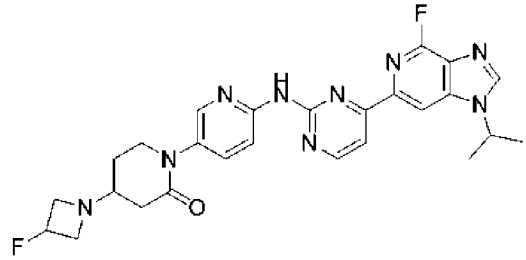
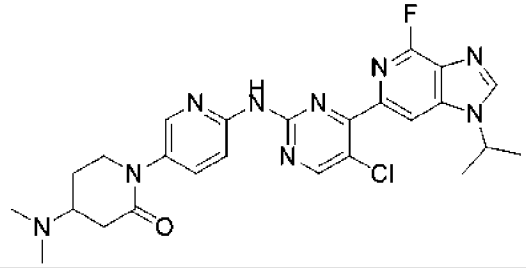
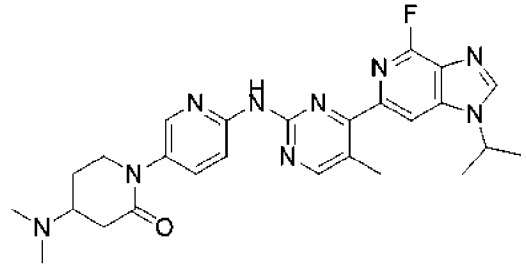


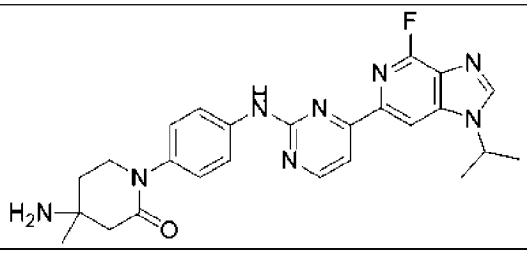
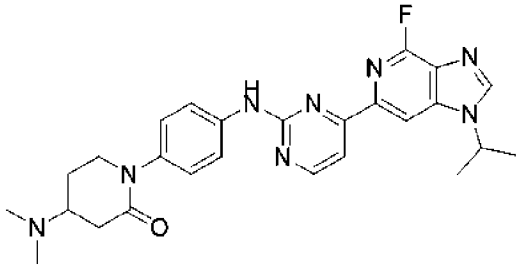
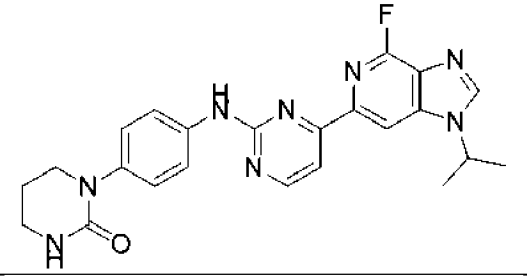
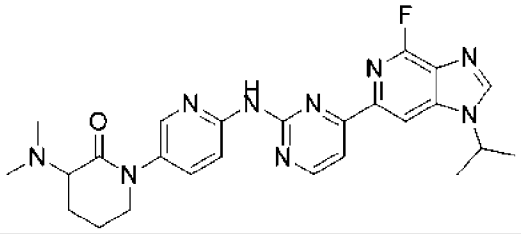
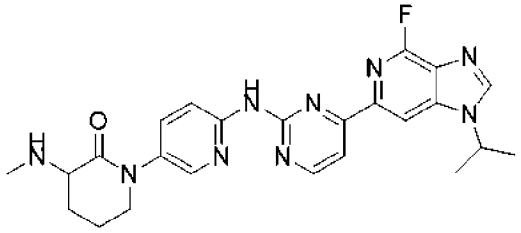
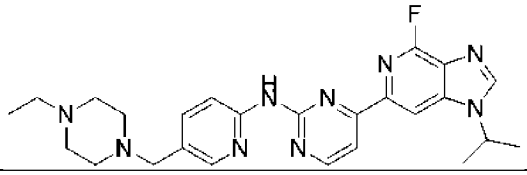
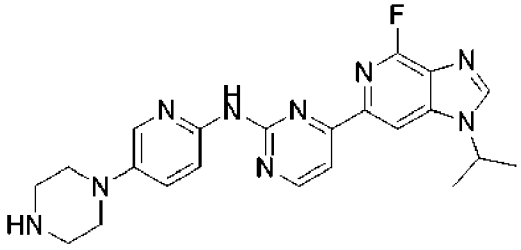
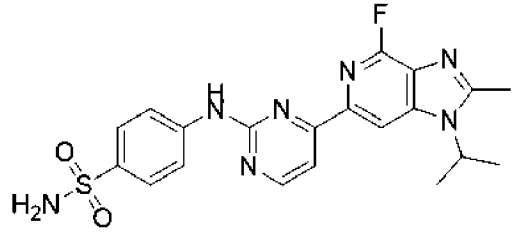
3-(диметиламино)-1-[6-[[4-(4-фтор-1-изопропил-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперидин-2-он (170 мг, 337,6 мкмоль) разделяли с помощью СЖХ (колонка: Daicel CHIRALPAK OD_3, 3×150 мм, 3 мкм; подвижная фаза: A/B: CO_2/MeOH (0,1% DEA)=70/30; скорость потока: 2,0 мл/мин), в результате чего получали пример синтеза 302 (50 мг, выход 29%) (ЖХ-МС: m/z 504,3 $[M+H]^+$. значение э.и.: 94%) и пример синтеза 303 (50 мг, выход 29%) в виде твердого вещества белого цвета (ЖХ-МС: m/z 504,3 $[M+H]^+$ значение э.и.: 94%).

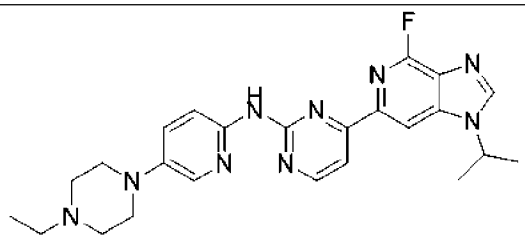
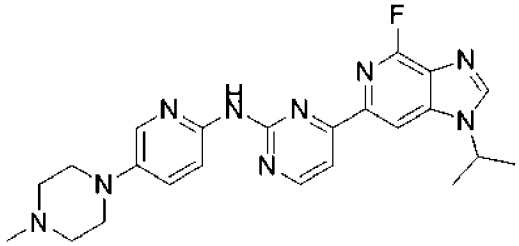
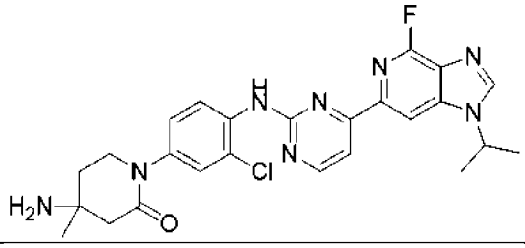
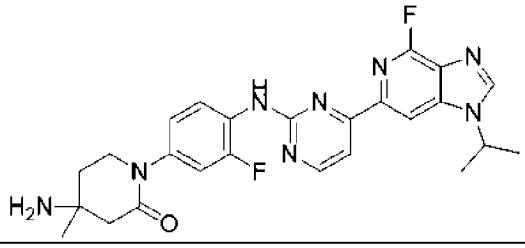
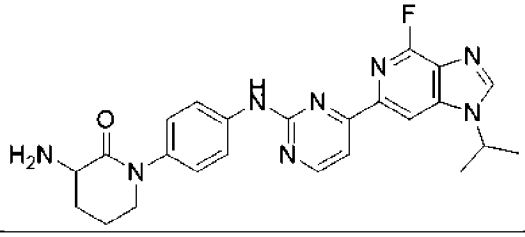
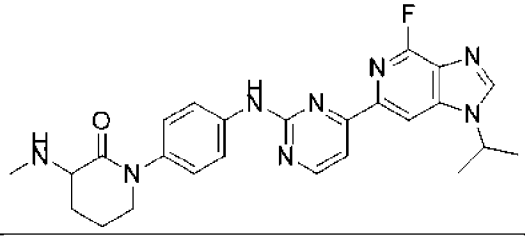
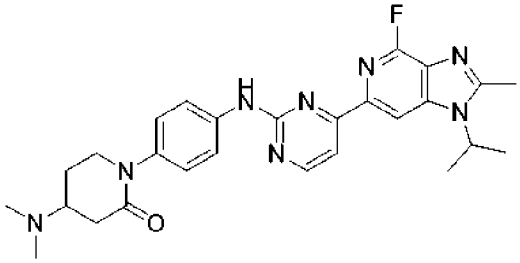
Пример синтеза 302, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK2: D.

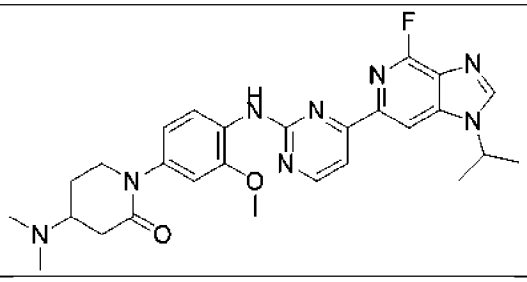
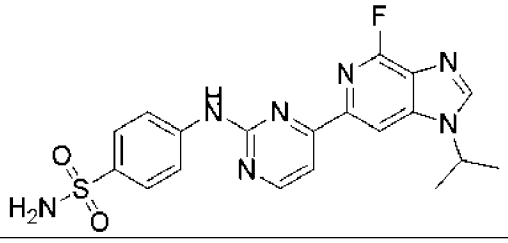
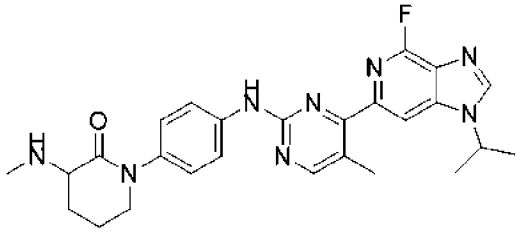
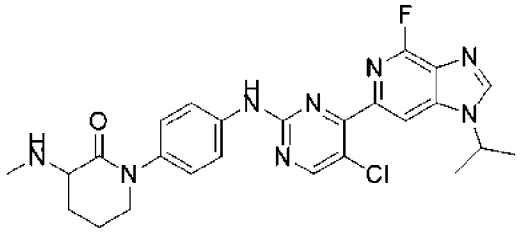
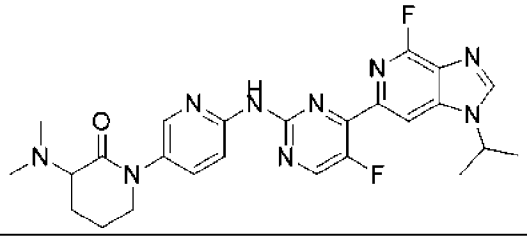
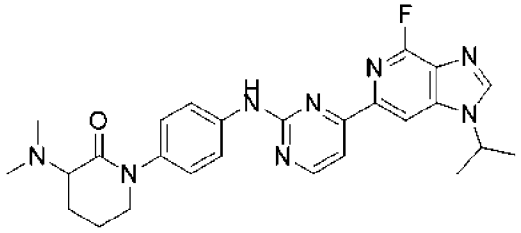
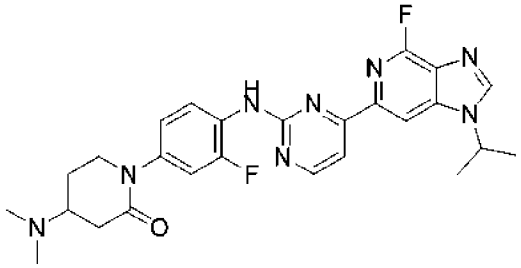
Пример синтеза 303, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK2: D.

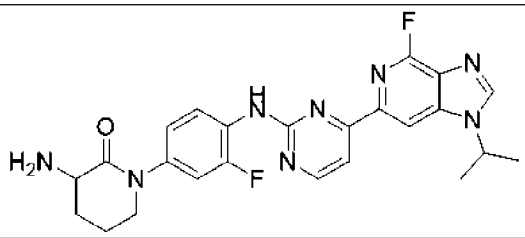
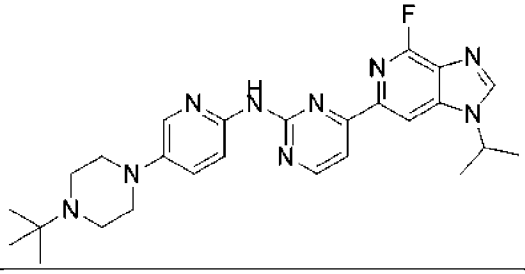
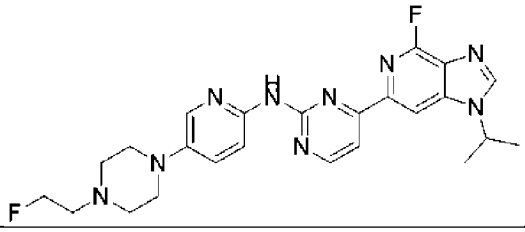
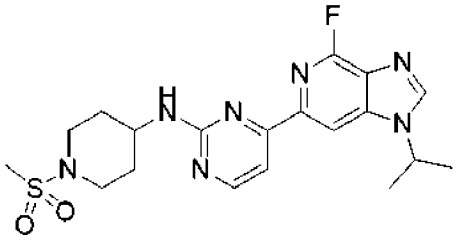
Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
267		474,2	A		C
268		475,5	A		B
269		490,3	A		D
270		490,2	A	A	B
271		476,2	A	A	B
272		446,5	A	B	C

273		448,1	A	B	B
274		476,2	A		C
275		448,1	A	A	C
276		462,2	A	A	B
277		520,1	A	B	B
278		524,2	A	B	C
279		504,3	A	B	C

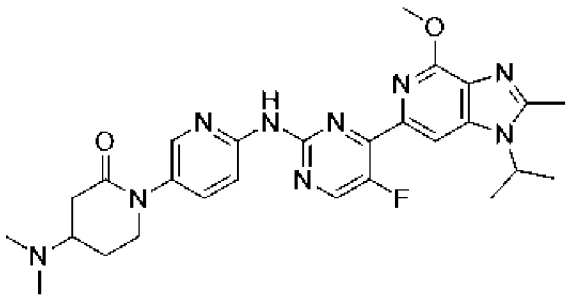
280		475,2	A	A	A
281		489,2	A	A	A
282		447,2	A	A	A
283		490,5	A	A	D
284		476,2	A		D
285		476,2	A	B	D
286		434,5	A	B	C
288		442,1	B	B	A

289		462,3	A	A	C
290		448,2	A		C
291		509,1	A		A
292		493,2	A	A	A
293		461,2	A	A	B
294		475,2	A		B
295		503,3	A		A

296		519,3	A		A
297		428,1	A	B	A
298		489,2	A		C
299		509,1	A		C
300		508,5	A		D
304		489,2	A		B
305		507,2	A		A

306		479,2	A		B
308		490,3	A		C
309		480,2	A		C
310		434,1	B		B

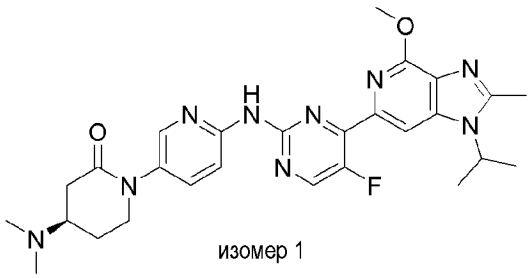
Пример синтеза 62

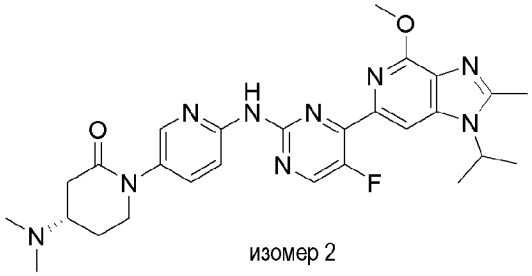


К смеси 1-(6-амино-3-пиридил)-4-(диметиламино)пиперидин-2-она (85,0 мг, 363 мкмоль), 6-(2-хлор-5-фтор-пиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридина (122 мг, 363 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изо-пропокси-1,1'-бифенила (33,0 мг, 72,6 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (355 мг, 1,1 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (33,0 мг, 36,3 мкмоль), полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением осадка. Осадок очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 20 г), элюируя (ACN: вода (0,1% муравьиная кислота)=1:10), с получением целевого продукта (9,8 мг, выход 5%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 534,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Примеры синтеза 62-1 и 62-2

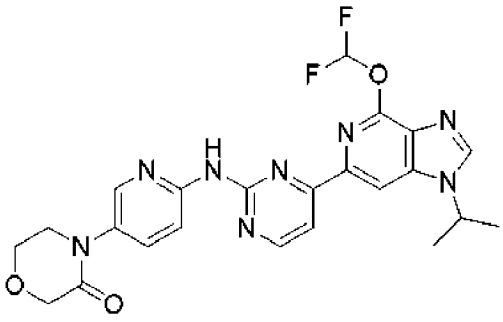
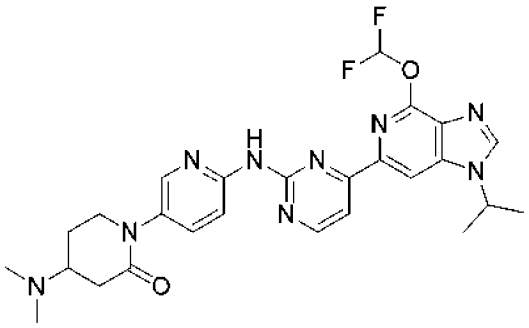

изомер 1

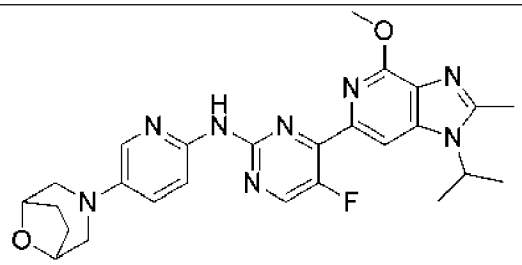
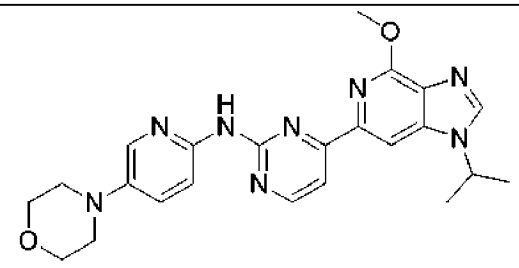
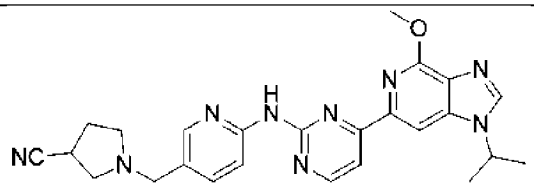
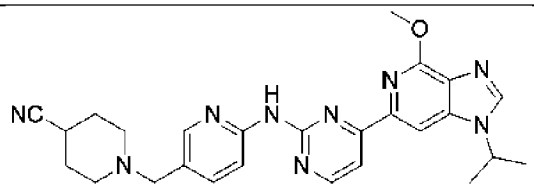
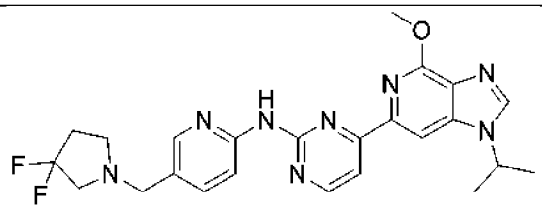
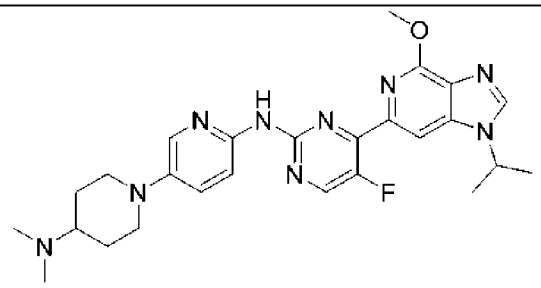
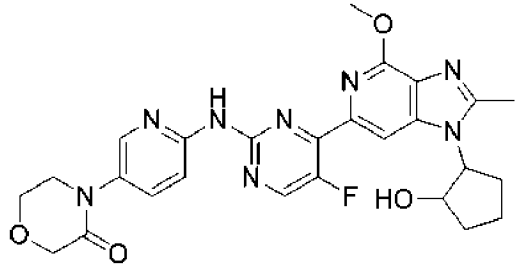

изомер 2

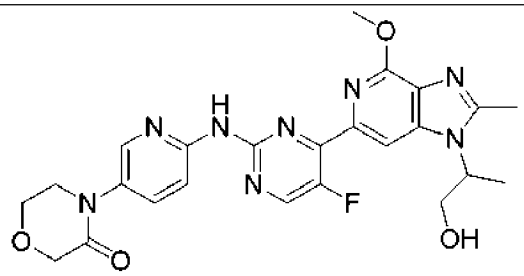
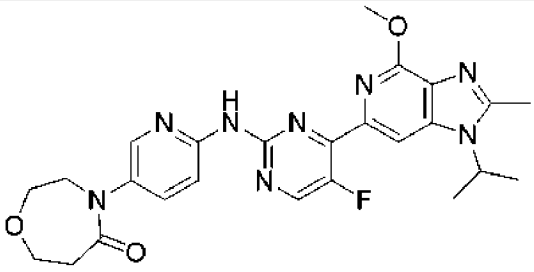
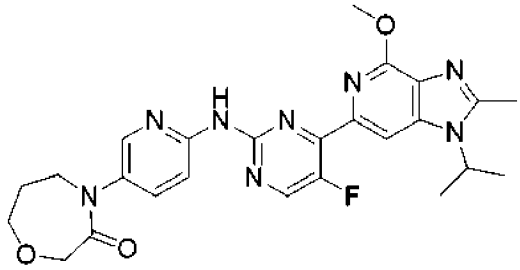
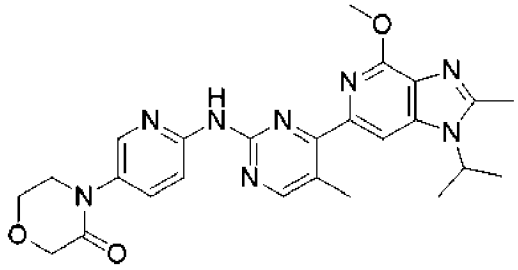
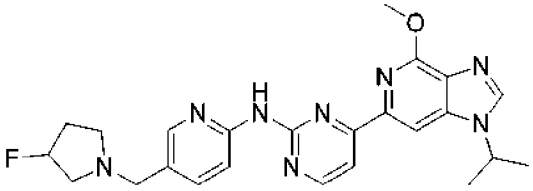
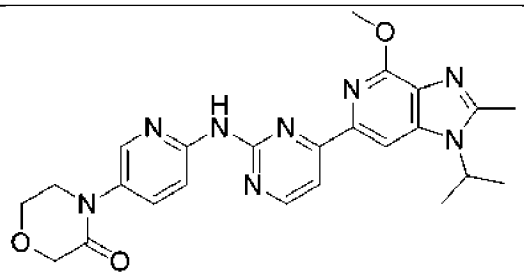
4-(диметиламино)-1-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперидин-2-он (7,9 мг, 14,8 мкмоль) очищали с помощью хиральной ВЭЖХ (Аппарат: SFC 80, Колонка: Daicel CHIRALPAK OJ-H250 мм 20 мм I.D., 5 мкм, Подвижная фаза: CO_2/MeOH(0,2%NH_4OH)=50/50, Скорость потока: 45 г/мин, Длина волны: УФ 214 нм, Температура: 35 °C) для получения изомера 2: (2,3 мг, выход 29%), ЖХ-МС: m/z 534,3 $[M+H]^+$, RT=12,72 мин, значение э.и. >99%; изомер 1: (1,6 мг, выход 20%), ЖХ-МС: m/z 534,3 $[M+H]^+$, RT=10,95, значение э.и. >99%.

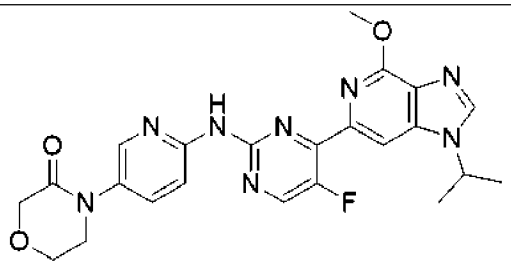
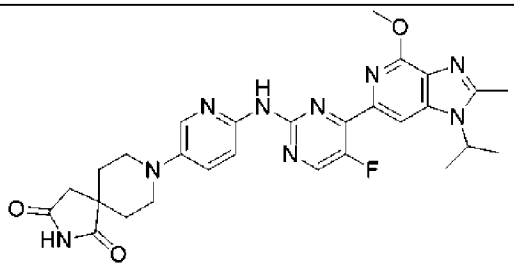
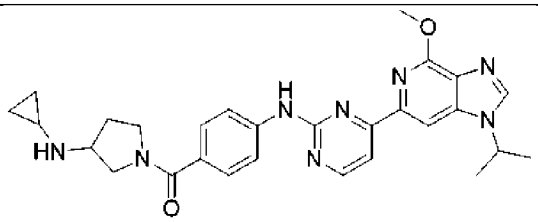
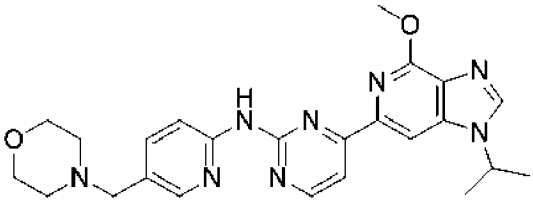
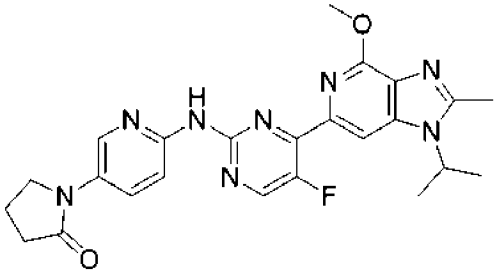
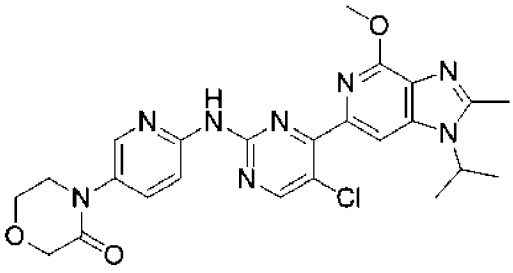
Пример 62-1, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

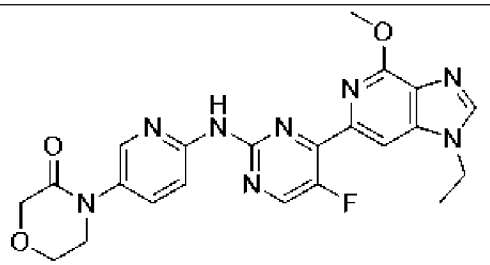
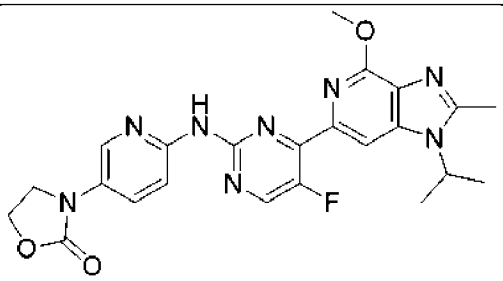
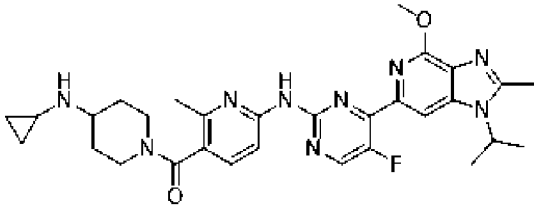
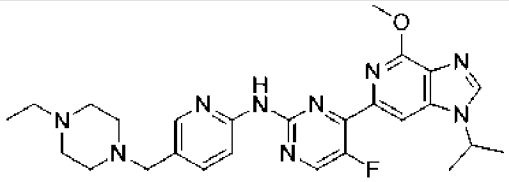
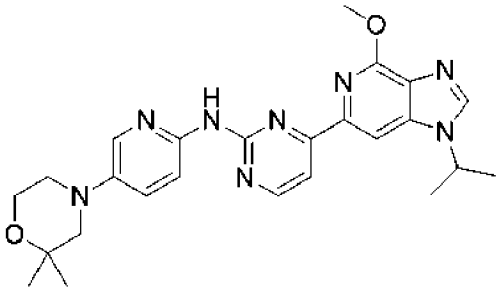
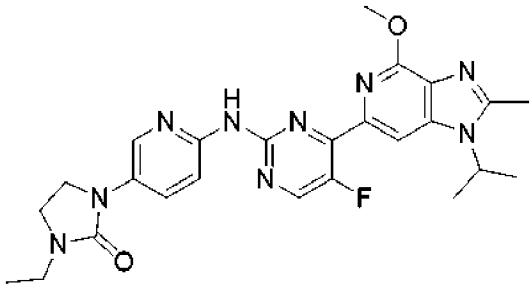
Пример 62-2, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

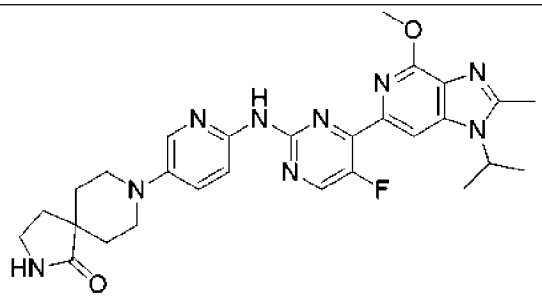
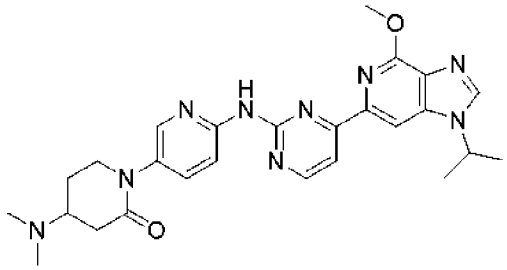
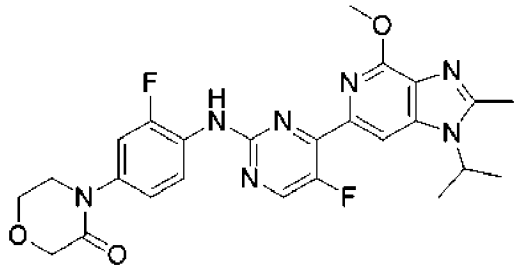
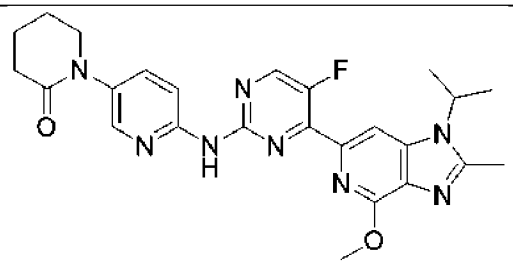
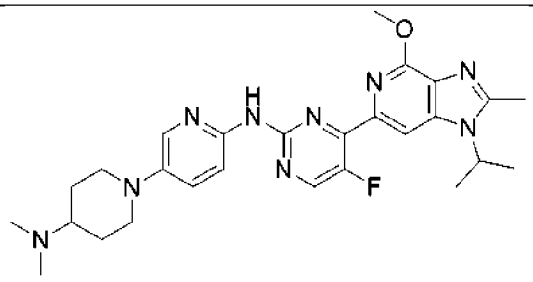
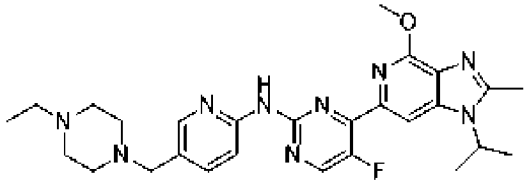
Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
63		497,2	A	B	C
64		538,2	A		D

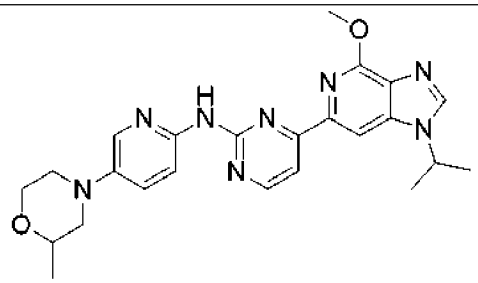
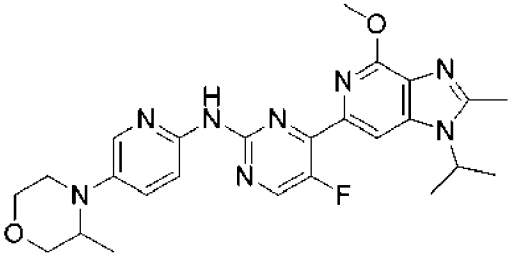
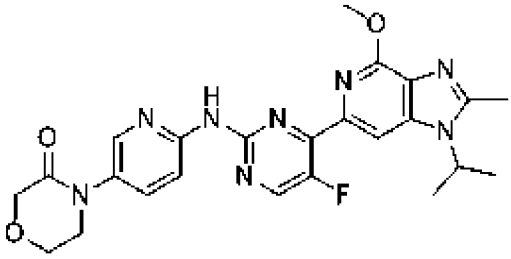
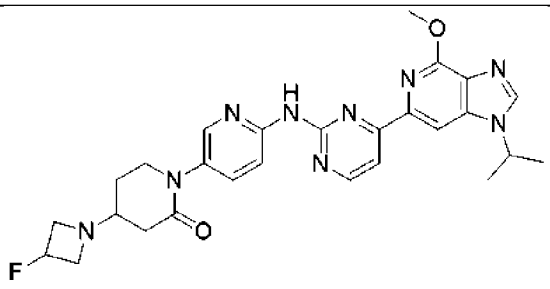
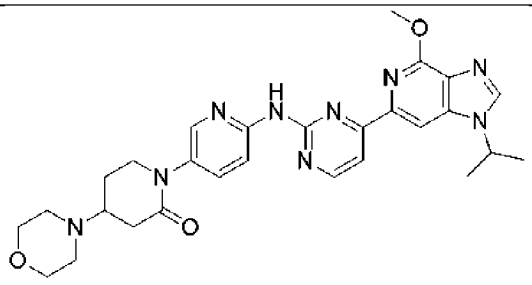
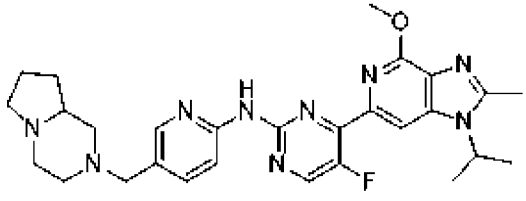
65		505,2	B		D
66		447,3	A		D
67		470,2	B		D
68		484,3	A	B	D
69		481,3	B		D
70		506,3	A	B	D
71		535,2	B		D

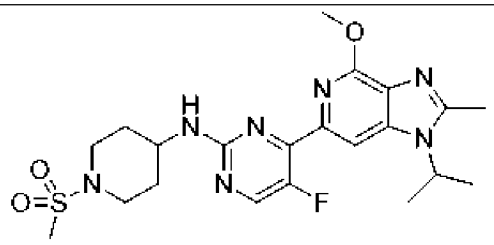
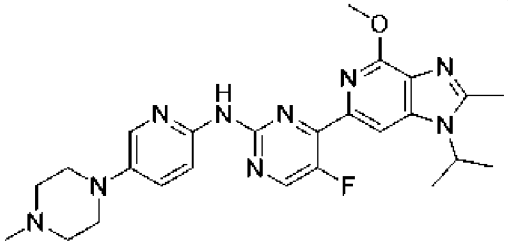
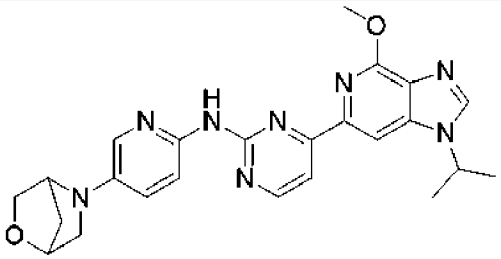
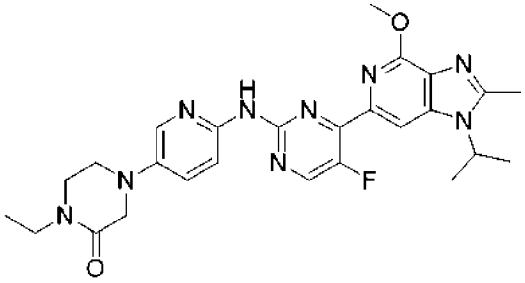
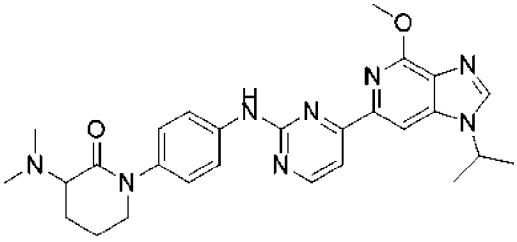
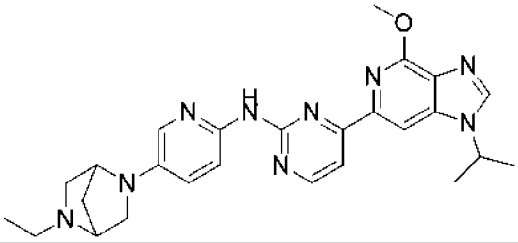
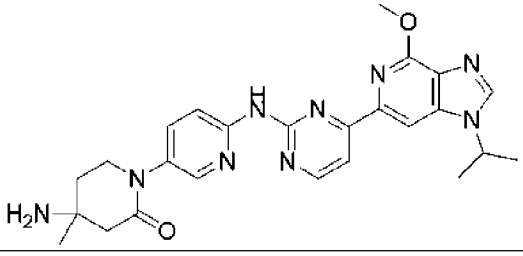
72		509,2	B		D
73		507,2	A	B	D
74		507,2	A	B	D
75		489,2	A	B	C
76		463,2	B		D
77		475,2	A	B	C

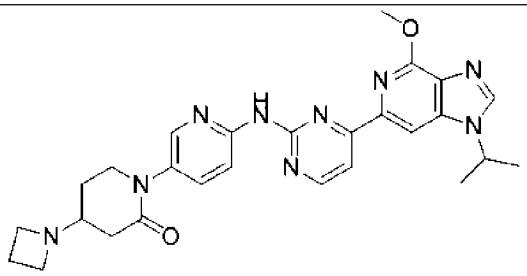
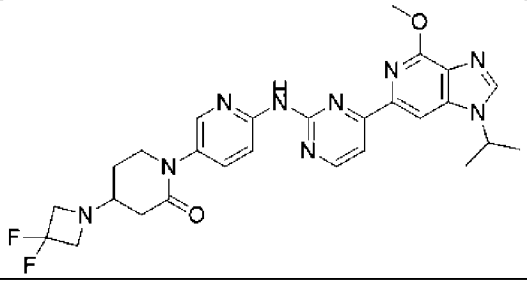
78		479,2	A	B	C
79		560,2	B		D
80		513,3	A	B	A
81		461,2	B		D
82		477,2	B		C
83		509,2	A	A	C

84		465,1	B	C	D
85		479,2	B		D
86		574,1	B	B	D
87		506,2	A	B	
88		475,3	B		D
89		506,2	B		D

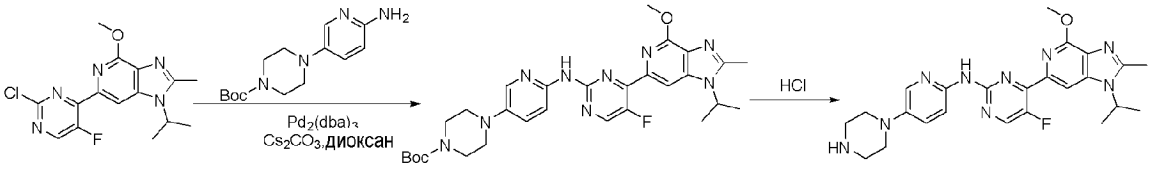
90		546,3	B		D
91		502,3	A	A	C
92		510,2	A	B	B
93		491,2	A	B	D
94		520,1	A	B	D
95		520,3	B	B	D

96		461,2	B		D
97		493,2	B		D
98		493,3	A	B	D
99		532,2	A	B	C
100		544,3	A	B	C
101		532,3	B	B	

102		478,1	B	C	C
103		492,2	B	B	D
104		459,2	B		D
105		520,2	B		D
311		501,3	A		C
312		486,3	A	B	D
313		488,2	B	A	C

314		514,3	A	B	B
315		550,2	A	B	C

Пример синтеза 106



Стадия 1

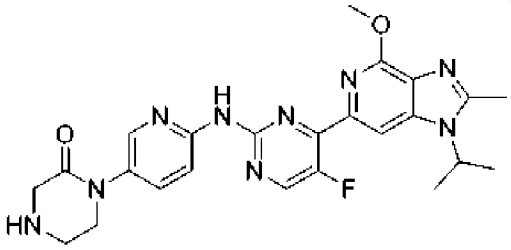
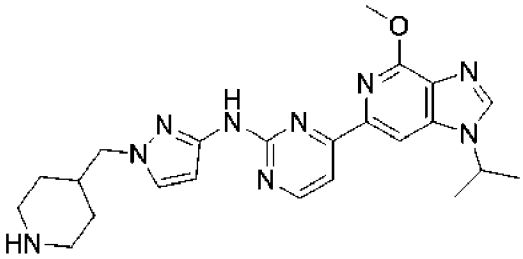
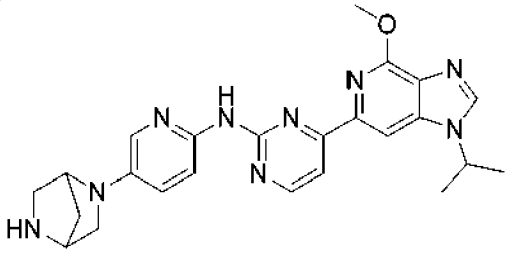
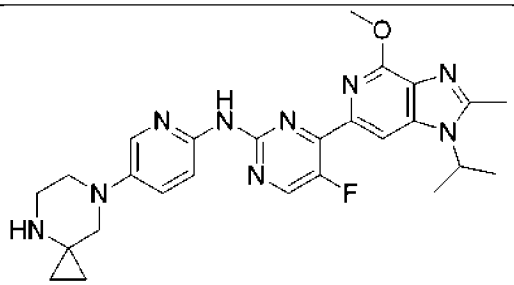
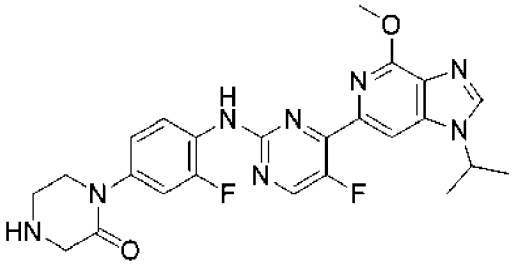
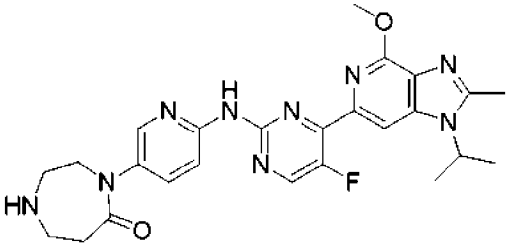
К раствору 6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридина (70,0 мг, 208 мкмоль) в сухом диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(6-амино-3-пиридил)пиперазин-1-карбоксилат (69,6 мг, 250 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (19,0 мг, 20,8 мкмоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан (24,1 мг, 41,7 мкмоль) и карбонат цезия (203 мг, 625 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (4 г силикагеля, MeOH в ДХМ 0-15% за 20 минут) с получением целевого продукта (92,0 мг, выход: 76%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 578,2 $[M+H]^+$.

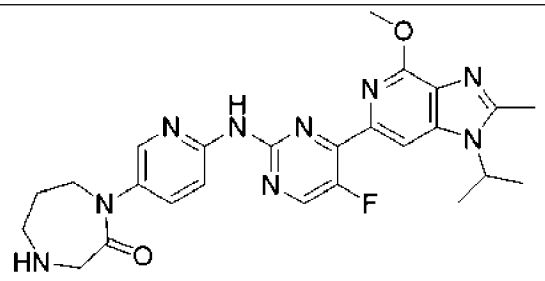
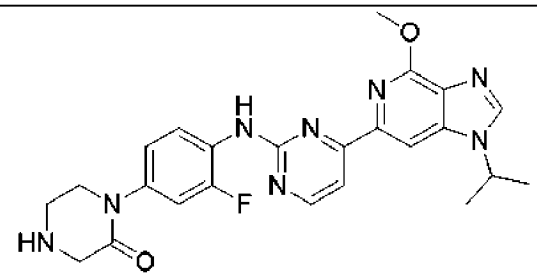
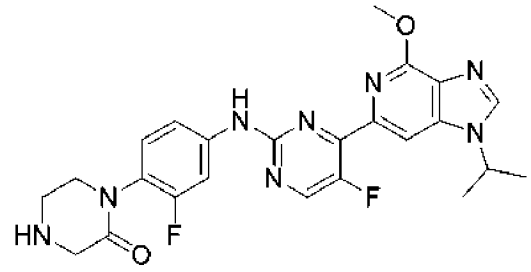
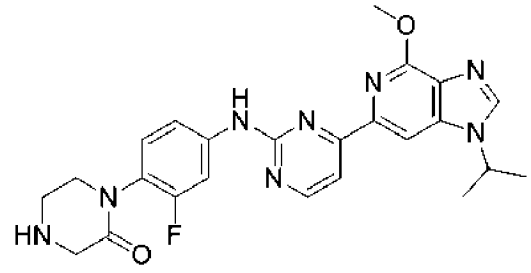
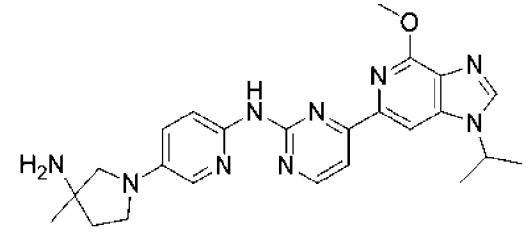
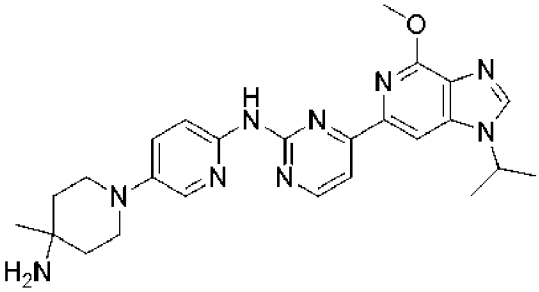
Стадия 2

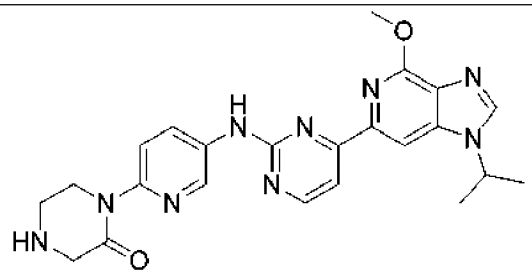
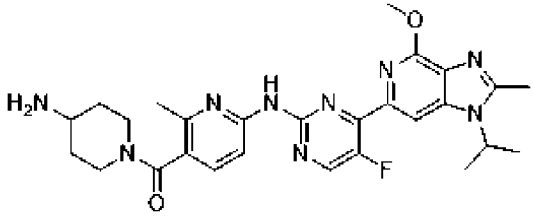
К раствору трет-бутил-4-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (92,0 мг, 159 мкмоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли хлористый водород (4 н. в 1,4-диоксане) (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (10,8 мг, выход 14%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 478,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

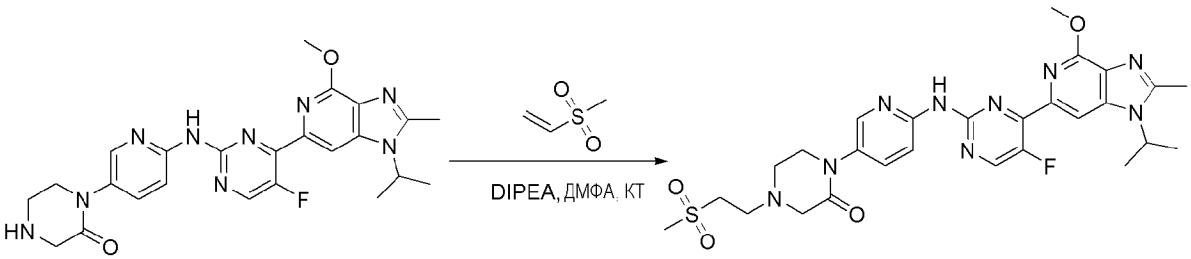
Пример	Структура	ЖХ-	CDK4,	CDK6,	CDK

синтеза		МС: m/z $[M+H]^+$	IC_{50}	IC_{50}	2, IC_{50}
107		492,2	A	B	D
108		448,3	B		D
109		458,2	A	B	D
110		504,3	B		D
111		495,2	A	B	B
112		506,3	A	B	D

113		506,2	A	B	C
114		477,2	A	B	B
115		495,2	A	B	B
116		477,2	A	B	B
117		460,3	B	B	D
118		474,3	A	B	D

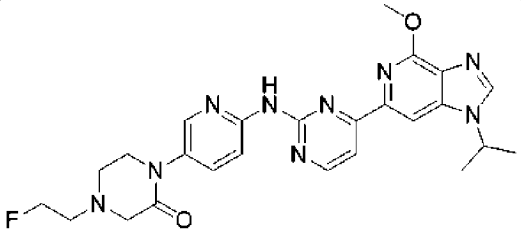
119		460,2	A	B	B
120		534,3	B		D

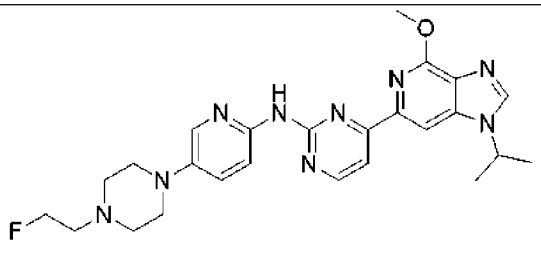
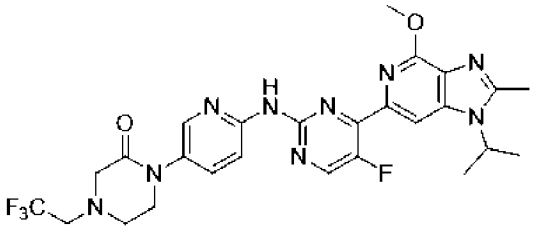
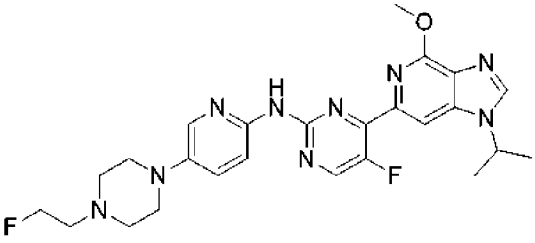
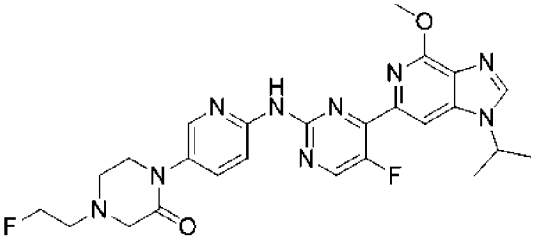
Пример синтеза 121



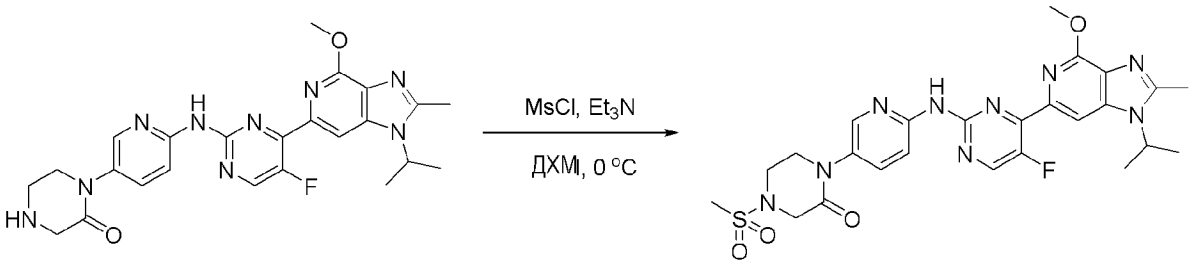
К раствору 1-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил] иперазин-2-она (50,0 мг, 101 мкмоль) и 1-метилсульфонилэтилена (21,6 мг, 203 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (30,9 мг, 305 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 часов. Затем реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ЭА (3×10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (0,1% FA) 22-24% в течение 6,0 минут, с получением целевого продукта (2,7 мг, выход 4%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 598,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
122		506,2	A	B	C

123		492,3	A	B	D
124		574,2	A	B	D
125		510,3	B		D
126		524,2	A	B	C

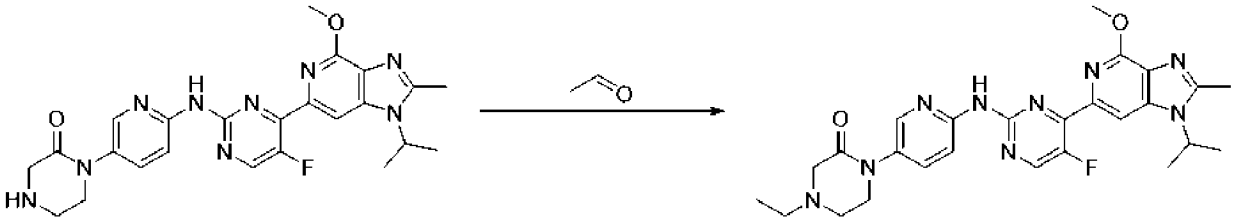
Пример синтеза 127



К раствору 1-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил) пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперазин-2-она (0,2 г, 305 мкмоль) и ТЕА (92,6 мг, 915 мкмоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (52,4 мг, 457 мкмоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часов. Смесь концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (7,8 мг, выход 4%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 570,2 $[M+H]^+$.

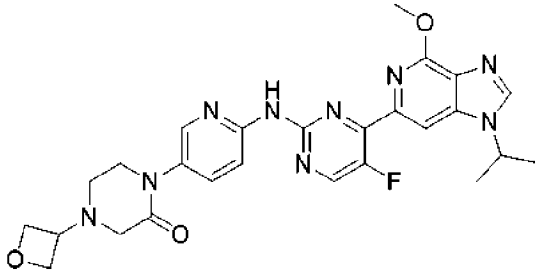
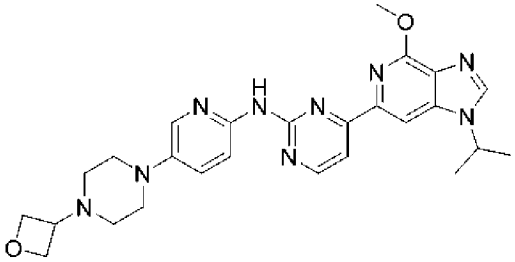
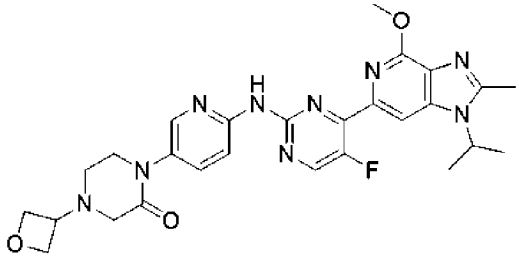
IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: C.

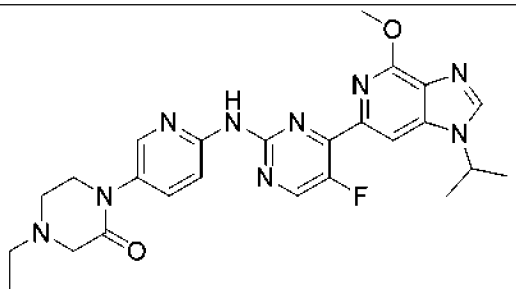
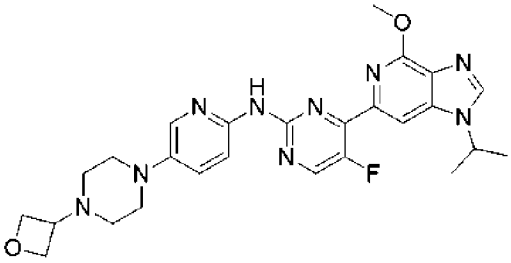
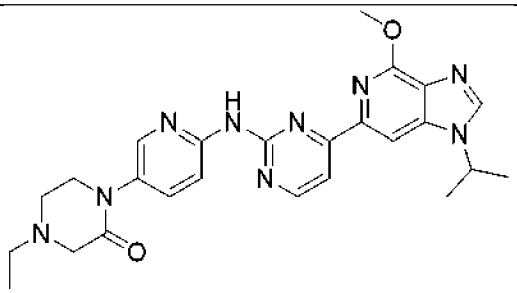
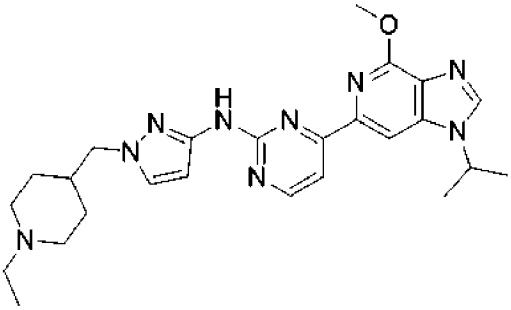
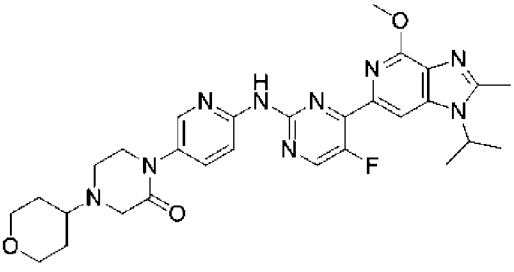
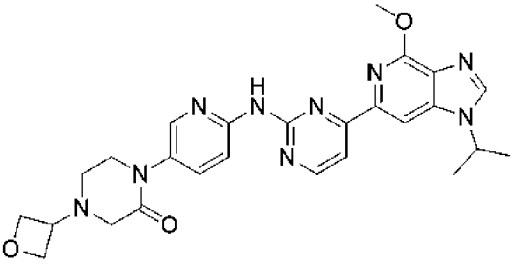
Пример синтеза 128



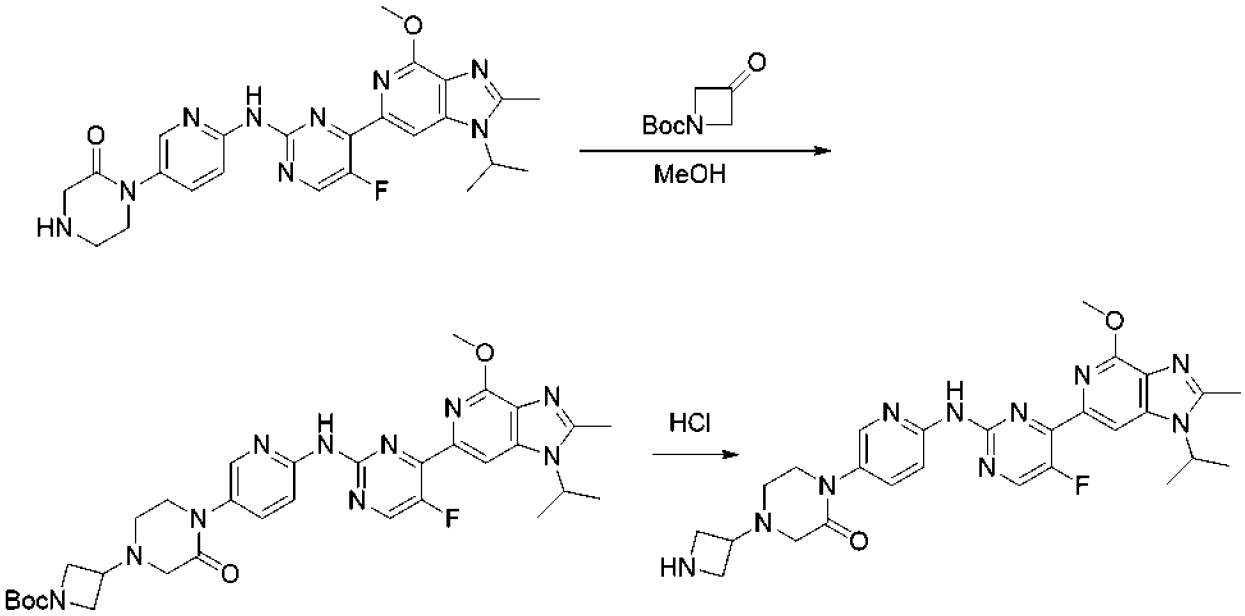
К раствору 1-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперазин-2-она (100 мг, 203 мкмоль) и ацетальдегида (17,9 мг, 406 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $NaB(OAc)_3H$ (129 мг, 610 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (16,0 мг, выход 15%) в виде твердого желтого вещества.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
129		534,2	A	B	D
130		502,3	A		D
131		548,2	A	B	D

132		506,2	A	B	D
133		520,3	B		D
134		488,2	A	B	C
135		476,2	B		D
136		576,3	A	B	D
137		516,2	A	B	C

Пример синтеза 138



Стадия 1

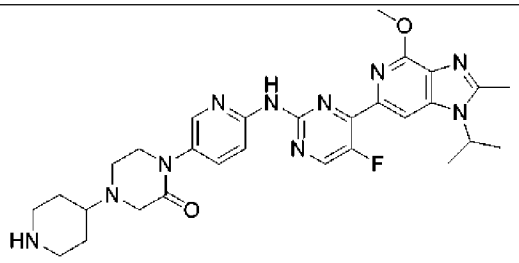
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (26,1 мг, 152 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли 1-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4- метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]пиперазин-2-он (50,0 мг, 101 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. К вышеуказанной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (12,8 мг, 203 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере N_2 в течение 11 часов. Смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем 4 г), элюируя смесью ДХМ/MeOH с MeOH 0-6%, с получением целевого продукта (25,0 мг, выход 38%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: m/z 647,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2

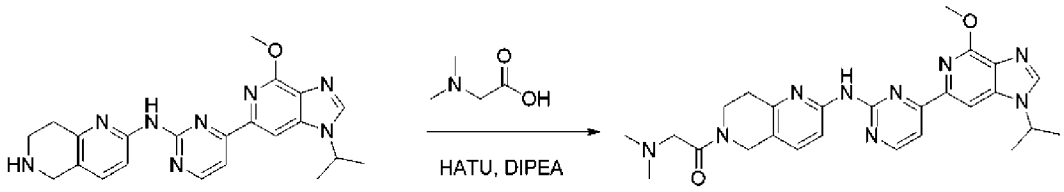
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-[4-[6-[[5-фтор-4-(1-изопропил-4-метокси-2-метилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (20,0 мг, 30,9 мкмоль) в ДХМ (3 мл) и добавляли HCl (1 н. в диоксане, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта (1,8 мг, выход 11%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: m/z 547,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: C.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}

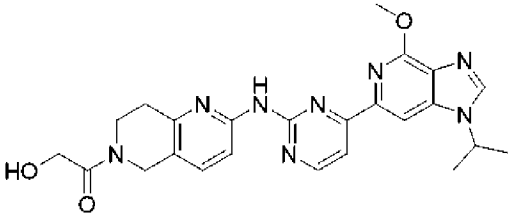
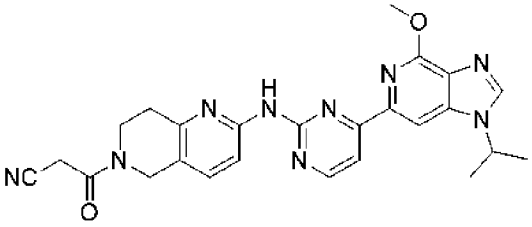
139		575,3	A	A	D

Пример синтеза 140

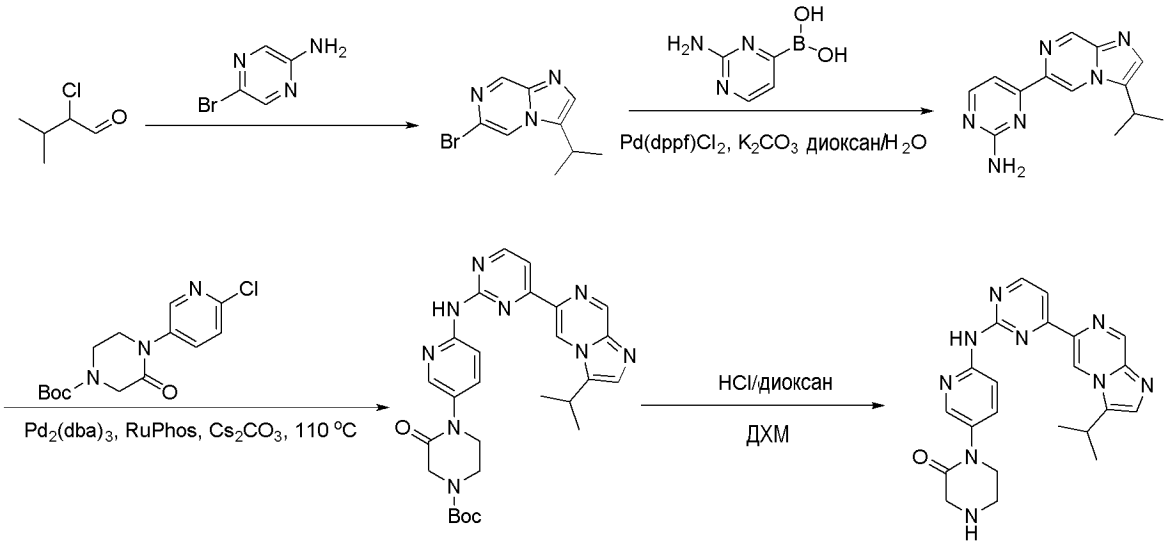


К смеси 2-(диметиламино)уксусной кислоты (6,9 мг, 67,2 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли DIPEA (82,3 мг, 636 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. К вышеуказанной смеси добавляли N-[4-(1-изопропил-4-метоксиимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-амин (28,0 мг, 67,2 мкмоль) и HATU (25,7 мг, 67,3 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Очищали осадок при помощи препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта (14,5 мг, выход 43%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 502,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Пример синтеза	Структура	ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
141		475,2	B		D
142		484,2	B		D

Пример синтеза 143



Стадия 1

Раствор 2-хлор-3-метилбутаналя (1,1 г, 9,1 ммоль) и 5-бромпиразин-2-амина (1,6 г, 9,1 ммоль) в этиленгликоле (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (25 мл), экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи КФХ (20 г силикагеля, 0-50% EtOAc в ПЭ) с получением целевого продукта (200 мг, выход 9%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 240,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Раствор 6-бром-3-изопропилимидазо[1,2-a]пиразина (480 мг, 999 мкмоль), (2-аминопиримидин-4-ил)бороновой кислоты (138 мг, 999,5 мкмоль), K_2CO_3 (276 мг, 2,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (73,1 мг, 99,9 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (0,5 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи КФХ (20 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением целевого продукта (77,0 мг, выход 30%) в виде темного твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 255,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3

Раствор 4-(3-изопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-2-амина (77,0 мг, 302 мкмоль), трет-бутил-4-(6-хлор-3-пиридил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (94,4 мг, 302 мкмоль), Cs_2CO_3 (197 мг, 605 мкмоль), RuPhos (28,2 мг, 60,5 мкмоль) и $Pd_2(dba)_3$ (27,7 мг, 30,2 мкмоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью КФХ (12 г силикагеля, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением целевого продукта (95,0 мг, выход 59%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 530,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4

К раствору трет-бутил-4-[6-[[4-(3-изопропилимидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-пиридил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (95,0 мг, 179 мкмоль) в ДХМ (8 мл) добавляли HCl (4 н., 180 мкл) при 25 °C. Перемешивали

реакционную смесь при 25°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением целевого продукта (19,4 мг, выход 25%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z 430,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: B; IC_{50} CDK2: B.

Сравнительный пример синтеза 1

Было получено соединение 10, описанное в документе CN109503573A. Как показано в таблице ниже, указанное соединение имеет очень слабую активность в анализе CDK4 и CDK6.

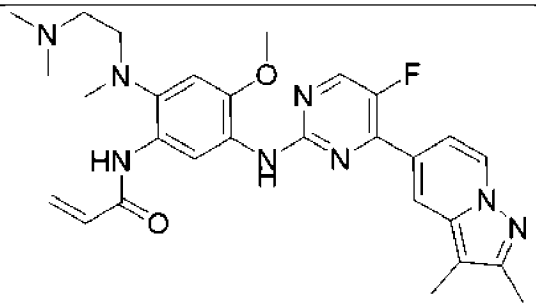
	Структура	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}
Соединение 10 из документа CN109503573A		>10000 нМ	>10000 нМ

Таблица A

Пример синтеза	T47D, IC_{50}	Фосфо T47D Ser807, IC_{50}	Пример синтеза	T47D, IC_{50}	Фосфо T47D Ser807, IC_{50}
1	++++	++++	64	+++	
2	++++		65		+++
3	++++	++++	66	+++	+++
4	+	+	67		+++
5	+	+	68	+++	++++
6	++		69	+++	+++
7	+++	+++	70	+++	++++
8	+		73	++	++++
9	+++		74	+++	+++
10	+++		75	++++	
11	+++		76		+++

12	++		77	+++	++++
13	+++		78	++++	++++
14	++++		79		+++
15	++		80	+++	++++
16	++++	++++	81	+++	+++
18	++		82	+++	+++
21	++++	++++	83	++++	++++
23	++		86	+++	
25	++++	++++	87	+++	
26	+++	++++	88	+++	+++
27	++++	+++	91	++++	++++
28	++++	++++	93	+++	+++
29	++++	++++	94	++++	+++
30	+++	++++	96	+++	+++
31	++++	++++	98	++++	++++
32	+++	+++	99	++++	++++
33	++++	++++	100		+++
34	++++	++++	103	+++	++++
35	++++	++++	104	+++	+++
36	+++	+++	106	+++	++++
37	++++	++++	107	+++	
38	+	++	109	++++	++++
39	++++	++++	111	+++	+++
40	++++	++++	112	++++	+++
41	++++	++++	113	+++	+++
42	++++	++++	114		+++

43	++++	++++	115	+++	+++
44	+	++	116	+++	++++
45	+++	++	117	+++	+++
46	++++	++++	118	+++	++++
47	++++	++++	119		+++
48	++++	++++	122	++++	++++
49	+++		123	+++	+++
50	++++	++++	124	+++	
51	++++	++++	125		+++
52		++++	126	+++	+++
53	+++	++++	127	+++	+++
54	+++		128	+++	++++
55	++	+++	129	+++	++++
56		+++	130	+++	+++
57	+++	++++	131	+++	+++
58	+		132	+++	++++
59	++++	++++	133		+++
61	++++	++++	134		++++
62	++++	++++	135	+++	
62-1	+++	+++	136		+++
62-2	++++	++++	137		++++
63	+++	++++	140		++++
144	++++		240	+	+
156	+++	++++	241	+++	++++
157	++++	++++	242	++	++++
158	++++	++++	243	++	+++

159	++++	++++	244	++	++
160	++++	++++	245	++	+++
161	++++	++++	246	++	
162	++++	++++	247	++++	
163	++++	++++	248	++++	
164	++++	++++	249	++++	
165	++++	+++	250	++++	
166	++++	++++	252	++++	
167	++++	++++	253	++++	
168	++++	++++	257	++++	
169		++++	258	++++	++++
170	++++		259	++++	++++
171	++++	++++	260	++++	
172	++++	++++	261		++++
173	++++	++++	262	++++	++++
174	+++		263	++++	
175	++++	++++	265	++++	
176	++++	++++	266	++++	
178	++++		267	++++	
184	++++	++++	268	++++	
185	++++		269	++++	
191	++++	++++	270	++++	++++
192	++++	++++	271		++++
193	++++	++++	272	++++	++++
194	+++	++++	273	++++	++++
195	++++	++++	275		++++

196	++++	++++	276	++++	++++
197	++++	++++	277	++++	++++
198	++++	++++	278	++++	++++
199	++++	++++	279	++++	++++
200	++++	++++	280	++++	++++
201	++++		281	++++	++++
202	++++	++++	282	++++	++++
203	++++	++++	283	++++	++++
204	++++	++++	284	++++	
205	++++	++++	285	++++	++++
206	++++	++++	286	++++	++++
207	++++	++++	287	++++	++++
208	++++		289		++++
209	++++	++++	290		++++
210	+		293	++++	++++
211	++		294	++++	
214	++++	++++	295	++++	
215	++++		298	++++	
216	++++		299	++++	
217	++++		300	++++	
218		++++	301	++++	++++
219	++++		302	++++	
220	++++		303	++++	
221	++++		304	++++	
226	++++		306	++++	
227	++++	++++	308	++++	

234	++++	++++	309	++++	
235	++++	++++	311	++++	
236	++++	++++	312	+++	++++
237	++++	++++	313		++++
238	+++		314	++++	++++
239	+++		315	+++	++++

$IC_{50} \leq 100$ нМ: «++++»

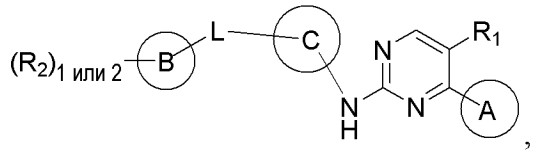
100 нМ $< IC_{50} \leq 500$ нМ: «+++»

500 нМ $< IC_{50} \leq 1$ мкМ: «++»

1 мкМ $< IC_{50}$: «+»

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

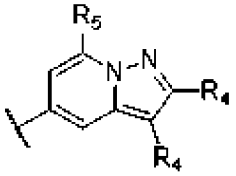
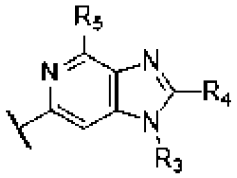
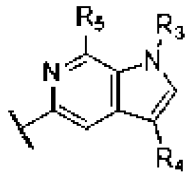
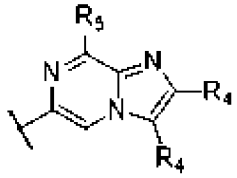
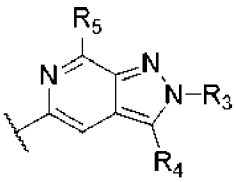
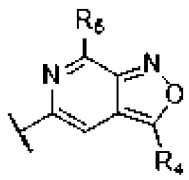
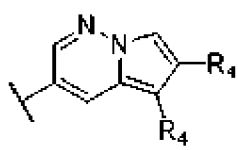
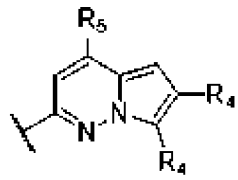
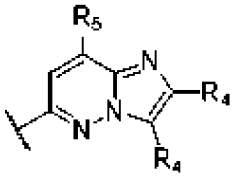
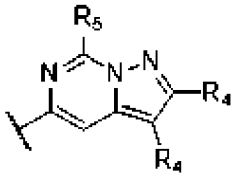
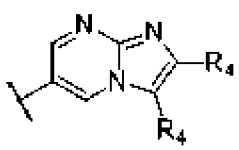
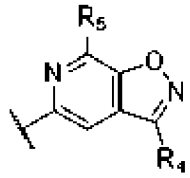
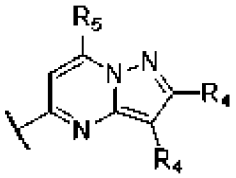
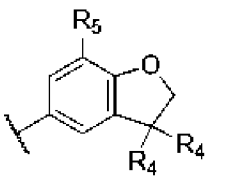
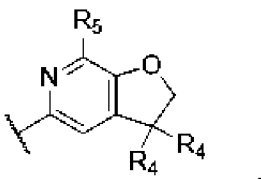
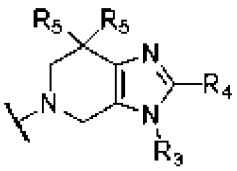
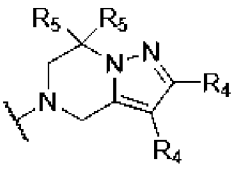
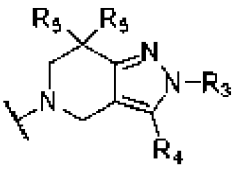
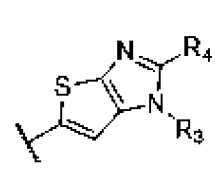
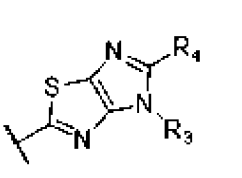
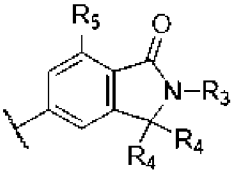
1. Соединение, представленное структурной формулой (I):



,

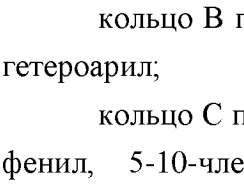
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

кольцо A представляет собой


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

;

кольцо B представляет собой связь, 3-10-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероарил, 5-10-членный гетероциклил, фенил, 5-10-членную мостиковую бициклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или двумя R_{12};

Линкер L представляет собой связь, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qO-$, $-NR^a(CH_2)_q-$,$-C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$ или $-S(O)_2-$;

в каждом случае R^a представляет собой H или CH_3;

R_1 представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

в каждом случае R_2 представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, CN, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nSR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_mR_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 6-14-членный арил, 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, представленный R_2, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси и NR_7R_8; или

когда кольцо B представляет собой 3-10-членный гетероциклил, два R_2, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца B, могут образовывать C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкокси и NR_7R_8;

в каждом случае R_3 независимо выбран из H, дейтерия, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила; где C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, представленный R_3, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила;

в каждом случае R_4 независимо выбран из H, дейтерия, галогена, CN, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{1-8} алкокси, $C(O)C_{1-8}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила; где каждый C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, представленный R_4, или в группе, представленной R_4, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, -OH, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галогеналкила; или

две группы R_4, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца A, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN, -OH, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкокси и NR_7R_8;

в каждом случае R_5 представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $C(O)C_{1-4}$ алкил или 3-6-членный гетероциклил;

в каждом случае R_6 независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 6-14-членный арил, 5-14-членный гетероарил, где каждый C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 6-14-членный арил, 5-14-членный гетероарил, представленный R_6,

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, CN, -OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и NR_7R_8;

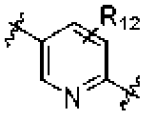
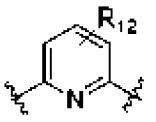
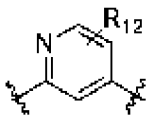
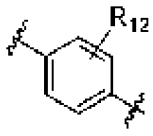
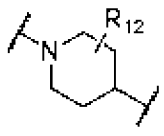
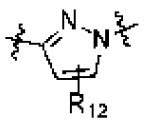
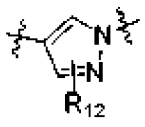
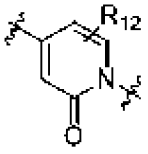
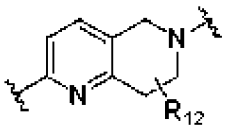
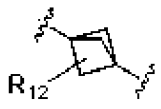
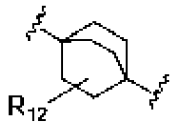
в каждом случае R_7 и R_8 независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или циклопропил;

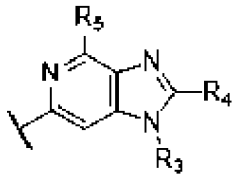
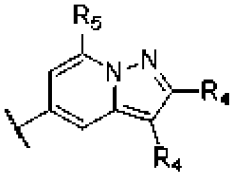
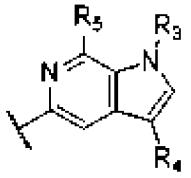
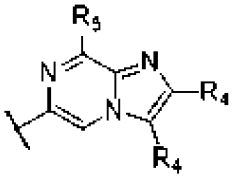
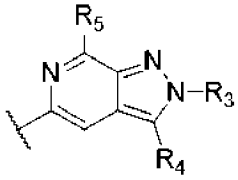
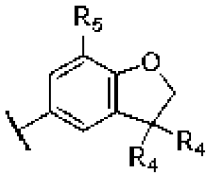
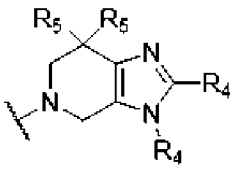
в каждом случае R_{12} представляет собой H, дейтерий, галоген, -OH, CN, NH_2, C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил; где C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, представленный R_{12}, необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, CN, -OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкокси;

q равен 0, 1 или 2.

n равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо C представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо A представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  , или  ;

при этом:

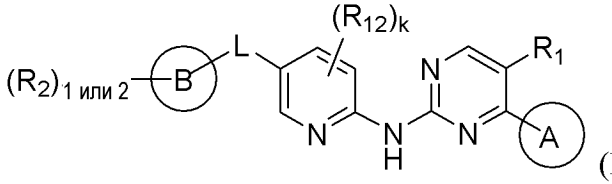
в каждом случае R_3 представляет собой H, дейтерий, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный -OH, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный -OH;

в каждом случае R_4 представляет собой H, дейтерий, галоген, C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фтором, C_{2-4} алкенил, C_{3-6} циклоалкил, необязательно

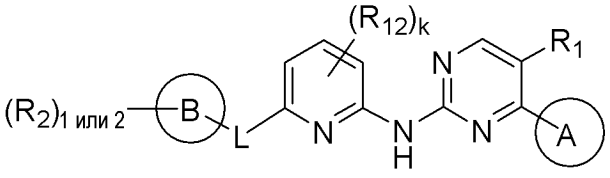
замещенный метилом, или 3-6-членный гетероциклил; или две группы R_4, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца A, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, CN, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси и NR_7R_8;

R_5 представляет собой H, дейтерий, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

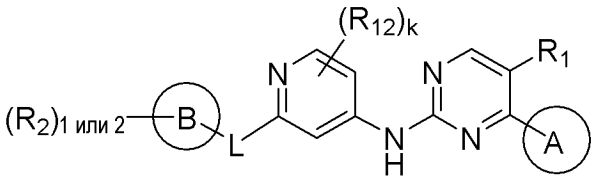
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанное соединение представлено структурными формулами (II-A)-(II-J):

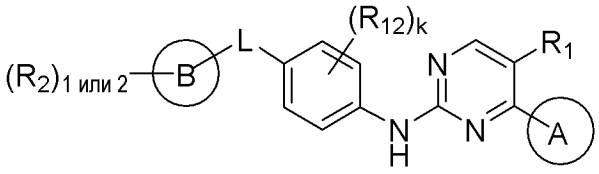


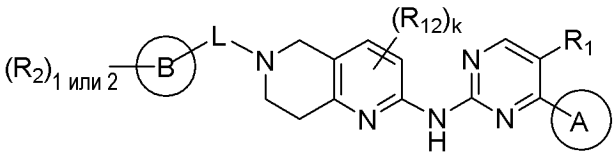
(II-A);

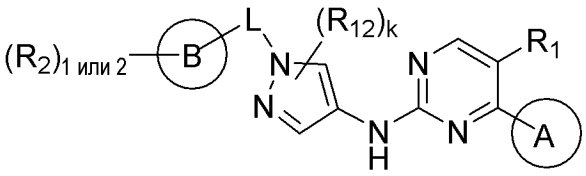


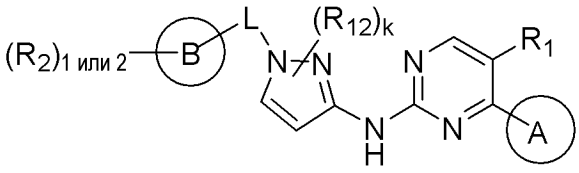
(II-B);

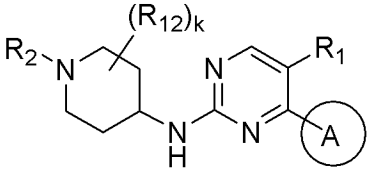

(II-C);

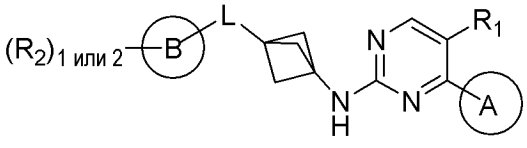

(II-D);

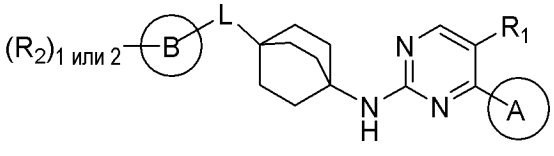

(II-E);


(II-F);


(II-G);


(II-H);


(II-I); или


(II-J);

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R_{12} представляет собой H, F, Cl, CH_3 или CF_3; и k равен 0, 1 или 2.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что L представляет собой связь, $-(CH_2)-$, $-O(CH_2)-$, $-C(=O)-$ или $-S(O)_2-$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо B представляет собой 4-10-членный гетероциклил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами R_2.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что

в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_2R_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NHR_7$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_2R_6$, C_{3-8} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил; или

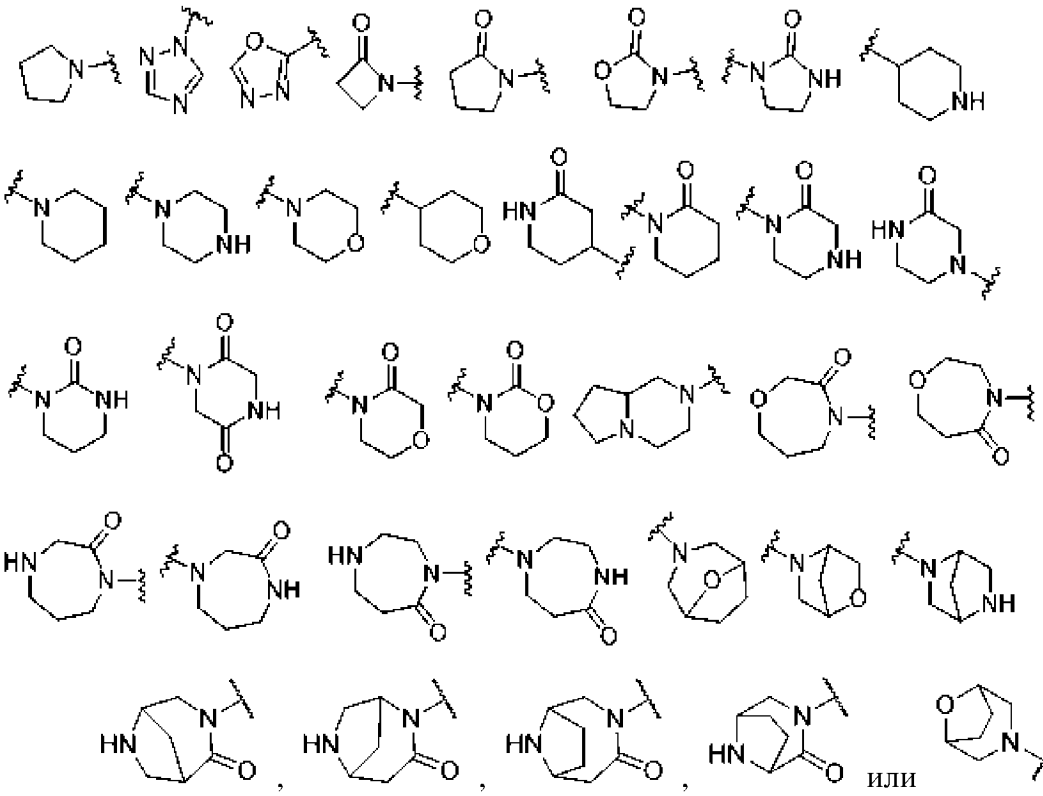
два R_2, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца B, образуют 3-6 гетероциклил (когда кольцо B представляет собой 3-10-членный гетероциклил), необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и NR_7R_8;

в каждом случае R_6 независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, фенил, 5-6-членный гетероарил, где каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, фенил, 5-6-членный гетероарил, представленный R_6, необязательно замещен галогеном, CN, -OH, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} алкокси или NR_7R_8; и

n равен 0, 1 или 2.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что R_1 представляет собой H, F, Cl или CH_3.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо B представляет собой



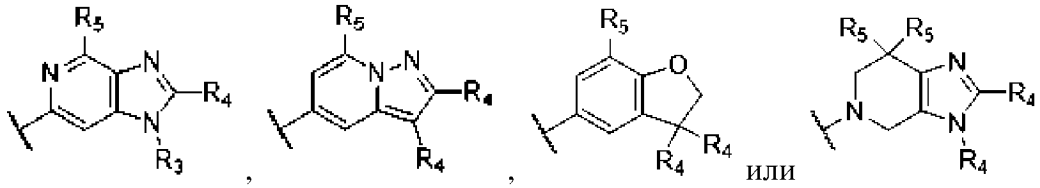
, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_2.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что

в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ алкил, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, C_{3-4} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; и n равен 0, 1 или 2; или

два R_2, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца B, образуют 3-6 гетероциклил, когда кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо A представляет собой



.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что R_1 представляет собой H или F.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что

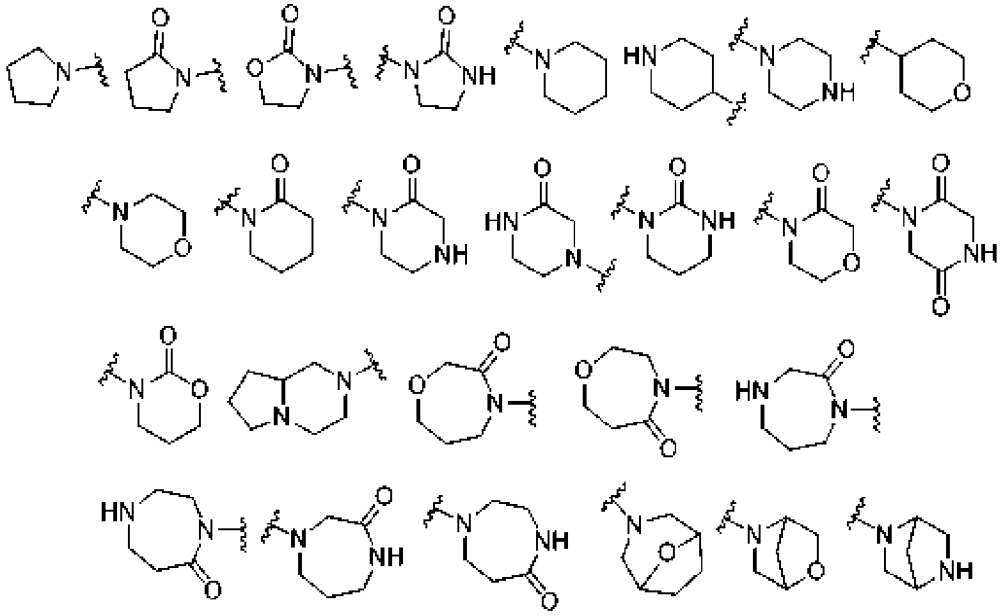
в каждом случае R_3 представляет собой H, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный -OH, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный -OH;

в каждом случае R_4 представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, циклопентил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил; и

в каждом случае R_5 представляет собой H, F, CN, метокси, $OCHF_2$.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что L представляет собой связь.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо B представляет собой



, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_2.

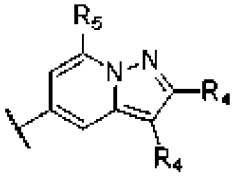
16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что

в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} гидроксиалкил, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH циклопропил, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-3}$ алкил, циклопропил, азетидинил, необязательно замещенный F, оксетанил, морфолинил, пиперидинил, тетрагидро-2H-пиранил, или

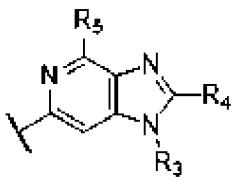
два R_2, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому кольца B, образуют 2,5-пирролидиндионил или 2-пирролидонил, если кольцо B представляет собой пиперидинил; а также

n равен 0, 1 или 2.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль



или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо A представляет собой



или .

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что

в каждом случае R_3 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

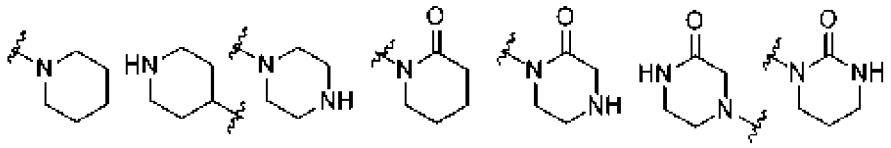
в каждом случае R_4 представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

в каждом случае R_5 представляет собой H, F или OMe.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что R_1 представляет собой H.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо C не замещено.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что кольцо B представляет собой



, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами R_2.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающиеся тем, что в каждом случае R_2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} гидроксиалкил, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH циклопропил.

23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где соединение представляет собой соединение, указанное в примерах.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, рака предстательной железы, глиобластомы, лимфомы из клеток мантии, хронического миелоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза.

26. Способ лечения рака путем ингибирования циклин-зависимой киназы (CDK), причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что рак представляет собой карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, эпидермиса, печени, легкого, пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, носа, головы и шеи, предстательной железы или кожи; гематопоэтическую опухоль лимфоидной линии; гематопоэтическую опухоль миелоидной линии; фолликулярный рак щитовидной железы; опухоль мезенхимального

происхождения; опухоль центральной или периферической нервной системы; меланому; семеному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродерму; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы; или саркому Капоши.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что гематопоэтическая опухоль лимфоидной линии представляет собой лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфолейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому или лимфому Беркетта.

29. Способ по п. 26, отличающийся тем, что рак представляет собой pRb^+ рак молочной железы или гормон-рецептор(HR)-положительный (например, положительный по рецептору эстрогена (ER^+), положительный по рецептору прогестерона (PR^+) или ER^+PR^+), HER2/neu-отрицательный рак.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что рак представляет собой распространенный, метастатический или рецидивирующий рак молочной железы.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что рак молочной железы встречается у взрослой женщины или женщины в постменопаузе.

32. Способ по любому из пп. 29-31, дополнительно включающий введение второго агента, выбранного из: ингибитора ароматазы, селективного модулятора рецептора эстрогена (SERM), чистого антиэстрогена, не обладающего активностью агониста эстрагена, соединения, которое временно подавляет функцию яичников (например, выработку эстрогена и/или прогестерона), такого как агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или агонист рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (LH-RH), соединения, которое ингибирует CCYP3A4, или моноклонального антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента против IGF-1/IGF-2.

33. Способ по любому из пп. 25-32, дополнительно включающий введение ингибитора иммунной контрольной точки (такого как ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 или ингибитор CTLA-4), ингибитора рецепторной Tyr-киназы и/или антагониста рецептора гормона (например, рецептора эстрогена).

По доверенности