

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193078 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.07

(22) Дата подачи заявки
2020.05.08

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ АУТОФАГИИ НА ОСНОВЕ
ГЕТЕРОАРИЛАМИНОПИРИМИДИНАМИДА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/846,260; 62/846,264; 62/911,733;
62/911,736

(32) 2019.05.10; 2019.05.10; 2019.10.07;
2019.10.07

(33) US

(86) PCT/US2020/032090

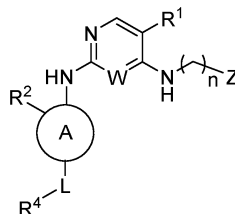
(87) WO 2020/231808 2020.11.19

(71) Заявитель:
ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Флинн Дэниел Л., Ахн Ю Ми,
Калдвелл Тимоти, Вогети
Лакшминараяна (US)

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

(57) В данном документе описаны соединения, которые являются ингибиторами аутофагии, и их применение в лечении нарушений, таких как виды рака.



I

A1

202193078

202193078

A1

**ИНГИБИТОРЫ АУТОФАГИИ НА ОСНОВЕ
ГЕТЕРОАРИЛАМИНОПИРИМИДИНАМИДА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ
ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по заявке на патент США № 62/846260, поданной 10 мая 2019 г., заявке на патент США № 62/846264, поданной 10 мая 2019 г., заявке на патент США № 62/911733, поданной 7 октября 2019 г., и заявке на патент США № 62/911736, поданной 7 октября 2019 г., содержание каждой из которых включено в данной документ посредством ссылки во всей их полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001.1] Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и, таким образом, включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная ASCII-копия, созданная 5 мая 2020 г., имеет название DCP-080WO_SL.txt и имеет размер 27200 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Аутофагия (буквально «самопоедание») представляет собой процесс, который позволяет клеткам повторно использовать клеточные органеллы, белки, хранящиеся липиды, глюкагон и другие материалы с целью генерации питательных веществ во время периодов стресса. Такие типы клеточного содержимого повторно используются посредством поглощения в везикулы, называемые аутофагосомами. Аутофагосомы затем сливаются с лизосомами, которые подвергают содержимое аутофагосом деградации для повторного использования питательных веществ для клетки. Опухолевые клетки склонны к активированию аутофагии, поскольку такие клетки имеют высокие метаболические потребности, испытывают клеточный стресс и часто находятся в гипоксических условиях с ограниченным кровотоком и снабжением питательными веществами. Более того, было показано, что химиотерапия и виды таргетной терапии вызывают аутофагию в качестве механизма устойчивости к лечению, и было показано, что комбинирование ингибирования аутофагии (посредством генетических мутаций с потерей функции в генах аутофагии или посредством фармакологического воздействия) со схемами химиотерапии подавляет рост опухоли и вызывает апоптоз опухолевых клеток в более значительной степени, чем средство химиотерапии отдельно.

[0003] Мутантные белки Ras вызывают примерно 30 процентов всех случаев рака у человека - включая 95 процентов случаев рака поджелудочной железы и 45 процентов случаев колоректального рака, и лечение таких случаев рака, обусловленных мутантными Ras, в настоящее время является областью с высокой нереализованной медицинской потребностью. Виды рака, обусловленные мутантными Ras, обладают высокой степенью пролиферации, и их выживаемость зависит от основных уровней аутофагии, что дает основание предполагать, что ингибирование уровня аутофагии в таких «зависимых от аутофагии» видах рака представляет собой перспективный терапевтический подход.

[0004] В настоящее время наиболее широко применяемые ингибиторы аутофагии представляют собой хлорохин и гидроксихлорохин, которые являются хорошо известными противомаларийными средствами. Считалось, что такие противомаларийные средства блокируют аутофагию путем их изоляции в компартменте лизосомы, увеличивая pH этих лизосом и тем самым инактивируя протеазы, которые подвергают деградации и повторно используют питательные вещества. Такие противомаларийные средства обладают несколькими механизмами действия помимо ингибирования лизосом и, как известно, вызывают случаи ретинопатии у пациентов. Следовательно, существует необходимость в средствах с более направленным действием, которые селективно блокируют аутофагию и не проявляют такие токсические эффекты, как противомаларийные средства. Киназа ULK1 представляет собой белок, инициирующий аутофагию, и является серин-треониновой киназой. Комплекс киназы ULK1 активируется в ответ на клеточный стресс, включая дефицит питательных веществ и истощение энергии. Дефицит питательных веществ активирует активность киназы ULK посредством ингибирования mTORC1, и истощение энергии активирует активность киназы ULK посредством активации AMP-активированной протеинкиназой AMPK. Важно отметить, что мутанты с подавленной активностью киназы ULK блокируют инициацию канонической аутофагии, что дает основание предполагать, что низкомолекулярные ингибиторы активности киназы ULK были бы способными блокировать аутофагию.

[0005] Дополнительные исследования механизма действия показали, что генетическая делеция ULK1 ингибирует аутофагию в раковых клетках, уменьшая продуцирование FOX3A и подвергая повышающей регуляции проапоптотический белок PUMA. В дополнение к классической активации канонической аутофагии, было показано, что активность киназы ULK1 необходима для опосредованной Bcl-2-L-13 митофагии (аутофагии поврежденных митохондрий). Было также продемонстрировано, что киназы ULK1 и ULK2 изменяют метаболизм глюкозы в раковых клетках. Ингибиторы ULK могут также являться применимыми при блокировании подобных неканонических проопухолевых видов активности ULK.

[0006] Аутофагия также подвергается повышающей регуляции в клетках-хозяевах и тканях при раке. Было продемонстрировано, что аутофагия в звездчатых клетках ткани поджелудочной железы поддерживает рост опухоли. Было показано, что звездчатые клетки поджелудочной железы поддерживают метаболизм раковой опухоли поджелудочной железы посредством секреции аланина путем аутофагии. Было показано, что ингибирование аутофагии ткани хозяина приводит к истощению количества циркулирующего аргинина (аминокислоты, необходимой для метаболизма и роста опухоли) путем опосредованного печенью увеличения секреции аргиназы. Было также показано, что активация киназы ULK1 приводит к инактивации пути с участием STING в иммунных клетках путем ингибирующего фосфорилирования STING, являясь посредником в механизме отрицательной обратной связи для ограничения врожденного ответа иммунных клеток, опосредованного интерферонами. Таким образом, аутофагия не только

является активированной в опухолевых клетках (автономных раковых клетках), но также в других клетках в микроокружении опухоли или тканях хозяина (неавтономные раковые клетки) для поддержки выживаемости и роста опухоли.

[0007] Виды рака, обусловленного мутантными Ras, зависят от аутофагии. При раке поджелудочной железы передача сигналов мутантных Ras происходит преимущественно через путь с участием MAPKAP. Мутантный Ras активирует киназы RAF, которые в свою очередь активируют киназы MEK, которые в заключение активируют киназы ERK: мутантный Ras $\rightarrow$ RAF $\rightarrow$ MEK $\rightarrow$ ERK. Несмотря на передачу сигнала с участием мутантного Ras через путь с участием MAPKAP, ингибиторы данного пути практически не приносили клинической пользы или приносили незначительную клиническую пользу в клинических испытаниях при применении в качестве отдельных средств. Недавно было указано, что ингибирование пути с участием MAPKAP вызывает аутофагию в качестве компенсаторного механизма выживания. Когда ингибиторы MEK объединяли с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином, появлявшаяся синергетическая активность приводила к уменьшению числа случаев рака, обусловленного мутантным Ras или мутантным BRAF. Подобным образом, когда ингибиторы ERK объединяли с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином или хлорохином, появлявшаяся синергетическая активность приводила к угнетению количества случаев рака поджелудочной железы, обусловленного мутантным Ras. Было продемонстрировано, что вызванное на генетическом уровне истощение киназ RAF (CRAF и BRAF) приводило к синергетической противоопухолевой активности в линиях раковых клеток с мутантным Ras, если аутофагия также подвергалась вызванному на генетическом уровне истощению. В совокупности, недавние публикации подчеркивают, что двойное ингибирование пути с участием MAPKAP и пути аутофагии в видах рака, обусловленного мутантным Ras, представляет собой потенциально успешную схему лечения пациентов с видами рака, обусловленного мутантным Ras. Также было продемонстрировано, что другие виды таргетной терапии и химиотерапевтические средства активируют аутофагию опухоли в качестве механизма устойчивости; следовательно существует основание для объединения таких таргетных терапевтических средств или химиотерапевтических средств с ингибиторами аутофагии.

[0008] Мутации в гене, кодирующем киназу LRRK2, вызывают болезнь Паркинсона. Точечные мутации LRRK2 встречаются как у пациентов с семейной (наследственной), так и у пациентов со спорадической формой болезни Паркинсона. Наиболее распространенной мутацией LRRK2 при болезни Паркинсона является LRRK2 G2019S. Такие мутации в LRRK2 являются мутациями с приобретением функции, которые обуславливают повышенную активацию передачи сигнала с участием LRRK2. Продолжающаяся аутофагия представляет собой процесс, который нейронные клетки головного мозга используют для поддержания здоровья и гомеостаза. Аутофагия представляет собой процесс, с помощью которого клетки идентифицируют, локализуют и разрушают старые органеллы и структурные элементы внутри клеток, и в частности в случае белков, для которых известна агрегация в нейронах, аутофагия устраняет такие токсичные агрегаты белков для

поддержания здоровья нейронов. Активность LRRK2 подавляет аутофагию, и мутация с приобретением функции LRRK2 G2019S еще больше подавляет аутофагию и была связана с агрессивными формами болезни Паркинсона.

[0009] Повышенная активность киназы LRRK2 была также связана с иммуновоспалительными заболеваниями, включая колит, и болезнь Крона, и воспалительное заболевание кишечника. В желудочно-кишечном тракте LRRK2 присутствует в антигенпрезентирующих клетках, в том числе дендритных клетках. Было показано, что активность LRRK2 важна в опосредованных дектином-1 врожденных иммунных ответах, в том числе активации пути с участием NFkB и повышенном продуцировании TNF-альфа в дендритных клетках пациентов с болезнью Крона.

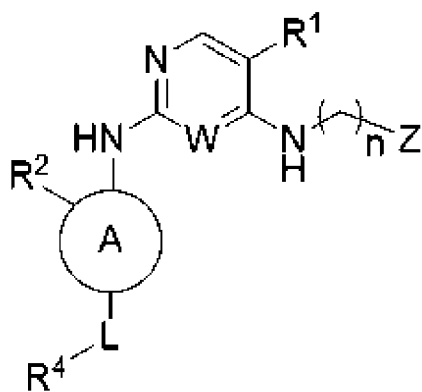
[0010] Проводят поиски в отношении ингибиторов LRRK2 для лечения нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона, и проводят поиски для лечения гастроинтестинальных заболеваний, в том числе болезни Крона, язвенного колита и воспалительного заболевания кишечника.

[0011] Существует необходимость в новых видах таргетной терапии, которые ингибируют аутофагию и могут применяться в комбинации с ингибиторами пути с участием MAPKAP, химиотерапевтическими средствами и/или другими таргетными терапевтическими средствами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В данном документе описаны соединения, которые являются ингибиторами аутофагии, фармацевтические композиции и их применение в качестве средств для лечения нарушений, таких как рак, способы их получения и фармацевтические композиции, содержащие их в качестве активных ингредиентов. Такие фармацевтические композиции могут содержать соединение в качестве единственного активного средства или в комбинации с другими активными средствами в присутствии фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В одном варианте осуществления описанные соединения представляют собой ингибиторы активности киназы ULK, включая активность ULK1 и ULK2.

[0013] Например, соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть описаны формулой I,



Формула I

или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, стереоизомеры или таутомеры, где: А представляет собой 5-членный гетероарил с по меньшей мере одним атомом азота в кольце; W представляет собой СН или N; R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅алкила и C₃-C₅циклоалкила, где каждый C₁-C₅алкил и C₃-C₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₅алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₅алкенила, C₂-C₅алкинила, C₁-C₅алкокси и C₁-C₅алкокси-C₁-C₅алкила, где каждый C₁-C₅алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₅алкенил, C₂-C₅алкинил и C₁-C₅алкокси может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор или циано; R⁴ выбран из группы, состоящей из B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR⁶R⁹, C(O)-NR⁶R⁹, C(O)-B; C(O)-D и CN; B выбран из N-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и гетероарила, где B может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹; D выбран из C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и гетероарила, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹; каждый вариант R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и гетероциклила, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, циано и (C(R¹⁰)₂)_h-NR⁶R⁹, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R⁷ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; каждый вариант R⁶ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₅алкокси-C₂-C₅алкила, C(=O)R⁵, SO₂R⁵ и D, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₃алкила и C₃-C₅циклоалкила, где каждый C₁-C₃алкил и C₃-C₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R¹⁰ соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₅циклоалкила; Z выбран из группы, состоящей из 4-10-членного кольца лактама, где кольцо лактама связано через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR⁶, если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода на 4-членном кольце лактама или 6-10-членном лактаме необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой R³⁶; каждый вариант R³⁶

независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m-$; h равняется 1, 2 или 3; m равняется 0, 1, 2 или 3; n равняется 2, 3 или 4; и r равняется 2 или 3; при условии, что: если m равняется 0, то R^4 связан посредством атома C с кольцом A, если m равняется 1, то R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, то R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00014] В данном разделе будут более подробно описаны отличительные признаки и другие подробности настоящего изобретения. Определенные термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Такие определения следует читать в свете остальной части раскрытия настоящего изобретения и в значении, понимаемом специалистом в данной области. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области.

Определения

[00015] Термин «алкил», применяемый в данном документе, относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. Иллюстративные алкильные группы включают без ограничения прямые или разветвленные углеводороды, содержащие 1-6, 1-4, 1-3 или 1-2 атомов углерода, соответственно называемые в данном документе как C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил и C_1 - C_2 алкил. Иллюстративные алкильные группы включают без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и т. д.

[00016] Термин «алкенил», применяемый в данном документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Иллюстративные алкенильные группы включают без ограничения прямую или разветвленную группу из 2-6 или 3-4 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C_2 - C_6 алкенил и C_3 - C_4 алкенил. Иллюстративные алкенильные группы включают без ограничения винил, аллил, бутенил, пентенил и т. д.

[00017] Термин «алкокси», применяемый в данном документе, относится к прямой или разветвленной алкильной группе, присоединенной к кислороду (алкил-О-). Иллюстративные алкоксигруппы включают без ограничения алкоксигруппы из 1-6 или 2-6 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкокси. Иллюстративные алкоксигруппы включают без ограничения метокси, этокси, изопропокси и т. д.

[00018] Термин «алкоксиалкил», применяемый в данном документе, относится к

прямой или разветвленной алкильной группе, присоединенной к кислороду, присоединенной ко второй прямой или разветвленной алкильной группе (алкил-О-алкил-). Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают без ограничения алкоксиалкильные группы, в которых каждая из алкильных групп независимо содержит 1-6 атомов углерода, называемые в данном документе как C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси- C_2 - C_6 алкил. Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают без ограничения метоксиметил, 2-метоксиэтил, 1-метоксиэтил, 2-метоксипропил, этоксиметил, 2-изопропоксиэтил и т. д.

[00019] Термин «алкинил», применяемый в данном документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Иллюстративные алкинильные группы включают без ограничения прямые или разветвленные группы из 2-6 или 3-6 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C_2 - C_6 алкинил и C_3 - C_6 алкинил. Иллюстративные алкинильные группы включают без ограничения этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил и т. д.

[00020] Термин «циано», применяемый в данном документе, относится к радикалу -CN.

[00021] Термины «циклоалкил» или «карбоциклическая группа», применяемый в данном документе, относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной группе, например, из 3-6 или 4-6 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C_3 - C_6 циклоалкил или C_4 - C_6 циклоалкил. Иллюстративные циклоалкильные группы включают без ограничения циклогексил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил или циклопропил.

[00022] Термин «циклоалкокси», применяемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, присоединенной к кислороду (циклоалкил-О-). Иллюстративные циклоалкоксигруппы включают без ограничения циклоалкоксигруппы из 3-6 атомов углерода, называемые в данном документе как C_3 - C_6 циклоалкоксигруппы. Иллюстративные циклоалкоксигруппы включают без ограничения циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексилокси и т. д.

[00023] Термины «галоген» или «галоген», используемые в данном документе, относятся к F, Cl, Br или I.

[00024] Термин «гетероарил», используемый в данном документе, относится к системе моноциклических ароматических 5- или 6-членных колец, содержащих один или более гетероатомов, например от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. В тех случаях, когда это возможно, указанное гетероарильное кольцо может быть присоединено к смежному радикалу посредством атома углерода или азота. Примеры гетероарильных колец включают без ограничения фуран, тиюфен, пиррол, тиазол, оксазол, изотиазол, изоксазол, имидазол, пиразол, триазол, пиридин или пиримидин и т. д.

[00025] Термины «гетероцикл» или «гетероциклическая группа» известны в уровне техники и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным 4-10-членным структурам колец, включая моноциклические, мостиковые или сочлененные кольца, и

структуры колец которых включают от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. В тех случаях, когда это возможно, гетероциклические кольца могут быть присоединены к смежному радикалу посредством атома углерода или азота. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, оксетан, азетидин, тетрагидрофуран или дигидрофуран и т. д.

[00026] Используемый в данном документе термин «лактамы» относится к циклическим амидам аминокислот, имеющим структуру 1-азациклоалкан-2-она, или аналогам, имеющим ненасыщенность или гетероатомы, замещающие один или более атомов углерода кольца. «Альфа-лактамы» относятся к лактаму, содержащему 3-членное кольцо. «Бета-лактамы» относятся к лактаму, содержащему 4-членное кольцо. «Гамма-лактамы» относятся к лактаму, содержащему 5-членное кольцо. «Дельта-лактамы» относятся к лактаму, содержащему 6-членное кольцо. «Эпсилон-лактамы» относятся к лактаму, содержащему 7-членное кольцо.

[00027] Термин «оксо», применяемый в данном документе, относится к радикалу =O.

[00028] «Комбинированная терапия» представляет собой вид лечения, который включает введение двух или более терапевтических средств, *например* соединения формулы I и ингибитора пути с участием MAPKAP пациенту, нуждающемуся в этом.

[00029] «Заболевание», «нарушение» и «состояние» применяются взаимозаменяемо в данном документе.

[00030] «Индивид», «пациент» или «субъект» применяются взаимозаменяемо и включают любое животное, в том числе млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить млекопитающему, такому как человек, однако также можно вводить другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например домашние животные (например, собаки, коты и т. п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т. п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.).

[00031] «Ингибитор пути с участием MAPKAP» представляет собой ингибитор сигнального пути с участием MAP-киназы. Ингибиторы данного пути включают ингибиторы Ras (например, AMG-510 или MRTX 849), ингибиторы RAF (например, дабрафениб, вемурафениб или LY3009120), ингибиторы MEK (например, траметиниб, биниметиниб, селуметиниб или кобиметиниб) и ингибиторы ERK (например, уликсертиниб, SCH772984 или LY3214996). Термины «ингибитор пути с участием MAPKAP» и «ингибитор MAPKAP-киназы» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[00032] «Фармацевтически или фармакологически приемлемый» включает молекулярные объекты и композиции, которые не вызывают побочных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от

ситуации. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности и общей безопасности и частоты в соответствии с требованиями стандартов Отделения биологических препаратов FDA.

[00033] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», используемый в данном документе, относится к любым возможным растворителям, дисперсным средам, покрытиям, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые являются совместимыми с фармацевтическим введением. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. Композиции могут также содержать другие активные соединения, предусматривающие дополняющие, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

[00034] Термин «фармацевтическая композиция», используемый в данном документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение в соответствии с настоящим изобретением, раскрытым в данном документе, составленное вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[00035] Термин «фармацевтически приемлемая(приемлемые) соль(соли)», используемый в данном документе, относится к солям, образуемым кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в композициях. Содержащиеся в композициях соединения, которые являются основными по своей природе, способны к образованию большого разнообразия солей с разными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты из таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, в том числе без ограничения соли малата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкароната, сахарата, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, *n*-толуолсульфоната и памоата (т. е. 1,1'-метилена-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата)). Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, являются кислотными по своей природе и способны к образованию основных солей с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, в частности соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, которые включают основной или кислотный фрагмент, могут также образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения по настоящему изобретению могут содержать как кислотные, так и основные группы; например одну аминокислотную группу и одну группу карбоновой кислоты. В таком случае соединение может существовать в виде соли добавления кислоты, цвиттер-иона или

основной соли.

[00036] Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров. Термин «стереоизомеры», при использовании в данном документе, включает все энантиомеры или диастереомеры. Такие соединения могут быть обозначены символами «(+)», «(-)», «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей около стереогенного атома углерода, но специалисту в данной области техники будет ясно, что структура может явно обозначать хиральный центр. Описанные в настоящем изобретении соединения охватывают различные стереоизомеры таких соединений и их смесей. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены «(±)» в номенклатуре, но специалисту в данной области будет ясно, что структура может явно обозначать хиральный центр.

[00037] В настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), необходимого исследователю, ветеринару, врачу или другому медицинскому персоналу. Соединения, описанные в данном документе, вводят в количестве, являющемся терапевтически эффективным для лечения нарушения.

[00038] «Лечение» включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к облегчению состояния, заболевания, нарушения и т. п.

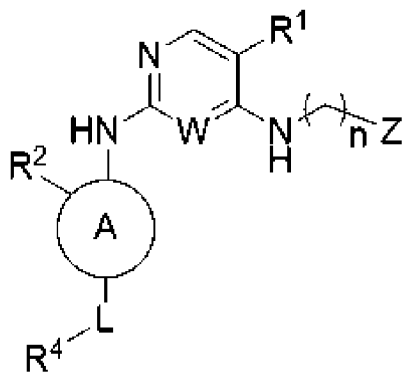
[00039] Настоящее изобретение также включает изотопно меченые соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, которые являются отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Например, соединение по настоящему изобретению может содержать один или более атомов H, замененных дейтерием.

[00040] Отдельные энантиомеры и диастереомеры соединений по настоящему изобретению могут быть получены путем синтеза из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или путем получения рацемической смеси с последующим применением способов разделения, широко известных специалистам среднего уровня в данной области. Такие способы разделения проиллюстрированы (1) присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному реагенту, разделением полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и высвобождением оптически чистого продукта из вспомогательного, (2) образованием соли, включающим оптически активное разделяющее средство, (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на колонках для хиральной жидкостной хроматографии или (4) кинетическим разделением с применением

стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси могут также быть превращены в составляющие их энантиомеры посредством широко известных способов, таких как хиральная жидкостная хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Виды стереоселективного синтеза, химической или ферментативной реакции, в которой отдельное реагирующее вещество образует смесь стереоизомеров в неравных количествах во время образования нового стереоцентра или во время преобразования уже существующего, широко известны в уровне техники. Стереоселективные виды синтеза охватывают как энантио-, так и диастереоселективные преобразования, и могут включать применение хиральных вспомогательных реагентов. Например, см. Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Соединения

[00041] В данном документе описано соединение, представленное формулой I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где A представляет собой 5-членный гетероарил с по меньшей мере одним атомом азота в кольце; W представляет собой CH или N; R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅алкила и C₃-C₅циклоалкила, где каждый C₁-C₅алкил и C₃-C₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₅алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₅алкенила, C₂-C₅алкинила, C₁-C₅алкокси и C₁-C₅алкокси-C₁-C₅алкила, где каждый C₁-C₅алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₅алкенил, C₂-C₅алкинил и C₁-C₅алкокси может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор или циано; R⁴ выбран из группы, состоящей из B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰))_p-NR⁶R⁹, C(O)-NR⁶R⁹, C(O)-B, C(O)-D и CN; B выбран из N-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и гетероарила, где B может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹; D выбран из C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и

гетероарила, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R^7 и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R^9 ; каждый вариант R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и гетероциклила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, циано и $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_5 алкокси- C_2 - C_5 алкила, $C(=O)R^5$, SO_2R^5 и D, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{10} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_5 циклоалкила; Z выбран из группы, состоящей из 4-10-членного кольца лактама, где кольцо лактама связано через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR^6 , если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода на 4-членном кольце лактама или 6-10-членном лактаме необязательно замещен с помощью R^{36} ; каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m$; m равняется 0, 1, 2 или 3; n равняется 2, 3 или 4; p равняется 2 или 3; и h равняется 1, 2 или 3; при условии, что: если m равняется 0, то R^4 связан посредством атома C с кольцом A, если m равняется 1, то R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, то R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

[00042] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из 4-членного кольца лактама, связанного через атом азота, или 6-10-членного кольца лактама, связанного через атома азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR^6 , если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода в 4-членном кольце лактама, или 6-10-членный лактам необязательно замещен с помощью R^{36} .

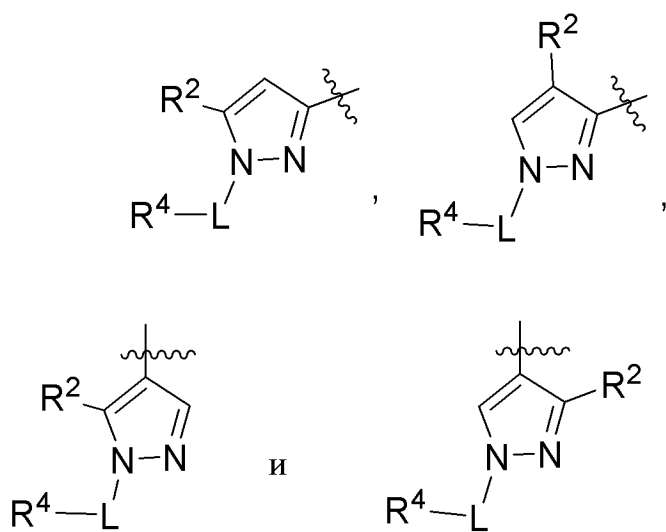
[00043] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из 4-10-членного кольца лактама, связанного через атом азота, где любой доступный атом углерода в 4-10-членном лактаме необязательно замещен с помощью R^{36} , и где атом кольца

лактама может необязательно представлять собой кислород или NR^6 , если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо.

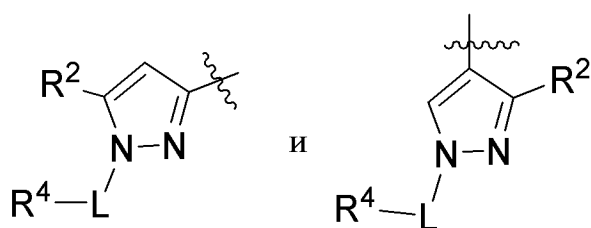
[00044] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из пиразолила, триазолила, тиазолила и оксазолила.



[00045] В некоторых вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из:

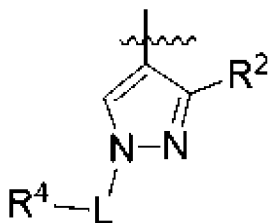


[00046] В некоторых вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из:

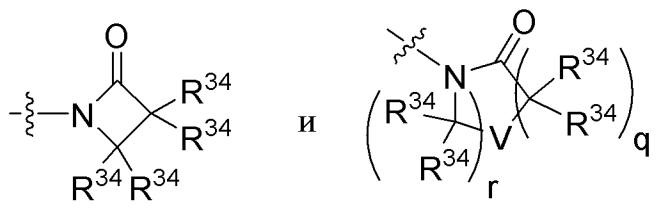




[00047] В некоторых вариантах осуществления R^4-L представляет собой

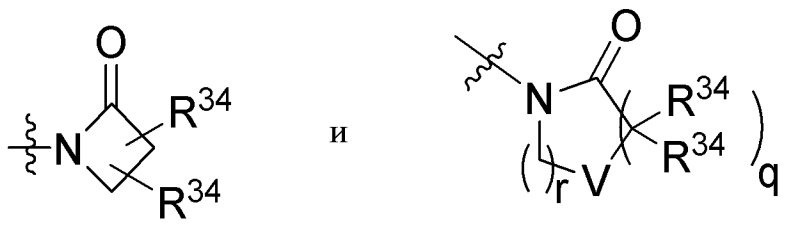


[00048] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из:



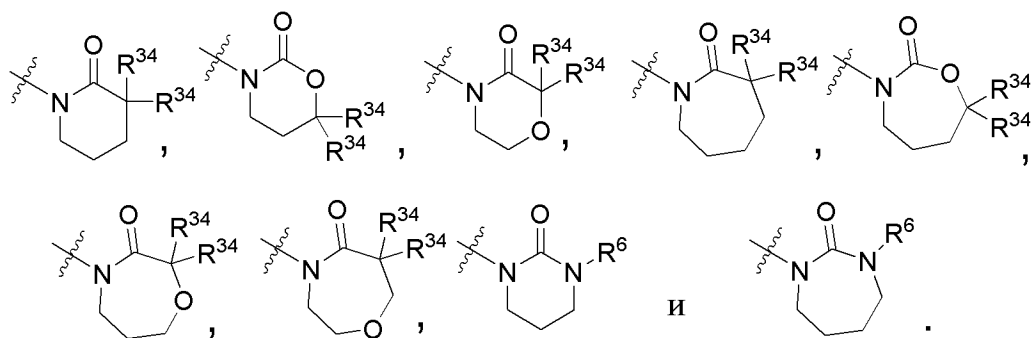
где V выбран из группы, состоящей из кислорода, $C(R^{34})_2$ и NR^6 , каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; q равняется 0, 1, 2 или 3; и r равняется 2 или 4.

[00049] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из:

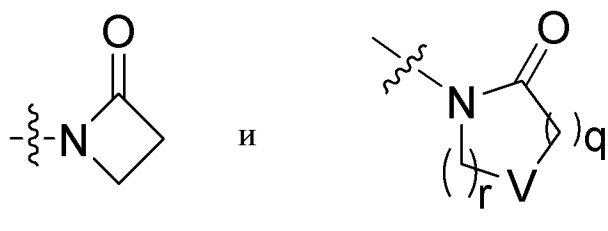


где V выбран из группы, состоящей из кислорода, $C(R^{34})_2$ и NR^6 ; каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; q равняется 0, 1, 2 или 3; и r равняется 2 или 3.

[00050] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

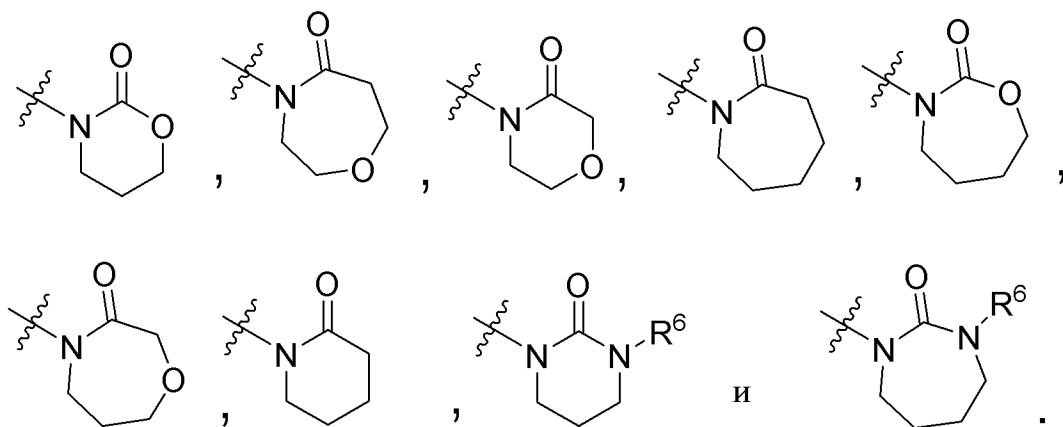


[00051] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из:



где V выбран из группы, состоящей из кислорода, CH_2 и NR^6 ; q равняется 0, 1, 2 или 3; и r равняется 2 или 3.

[00052] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



[00053] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой D.

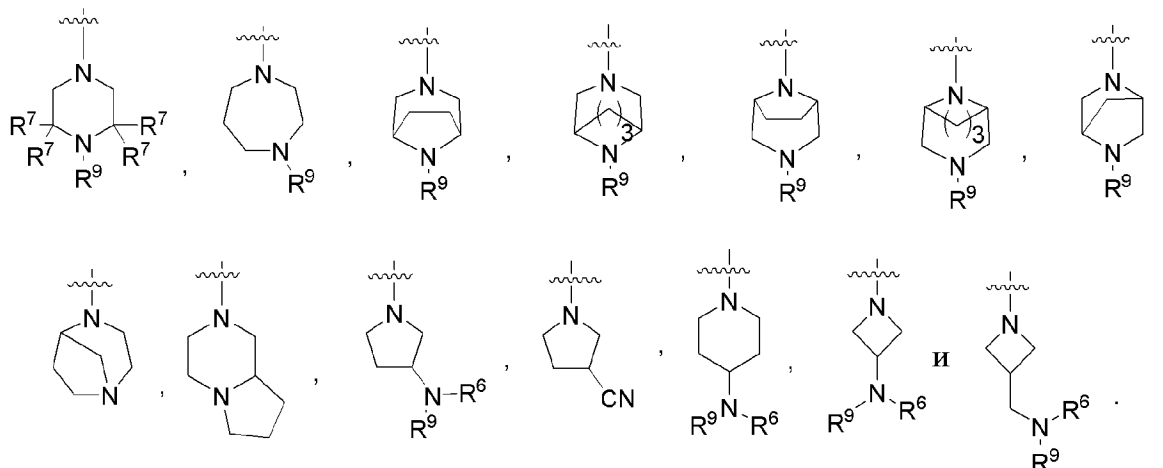
[00054] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из:

[illegible]

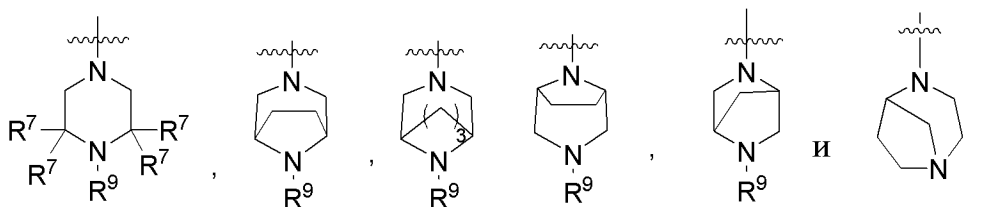
Chemical structures 1-18 are shown, representing various substituted heterocyclic compounds. The structures include:

- Structure 1: A complex polycyclic amine with multiple R^7 substituents and R^9 substituents on the nitrogen atoms.
- Structure 2: A 7-membered ring amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 3: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 4: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 5: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 6: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 7: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 8: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 9: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 10: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 11: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 12: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 13: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 14: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 15: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 16: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 17: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.
- Structure 18: A bicyclic amine with an R^9 substituent on the nitrogen.

[00058] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из:



[00059] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из:



[00060] В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 3.

[00061] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой прямую связь с кольцом A , т. е. где m равняется 0.

[00062] В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

[00063] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_5 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H .

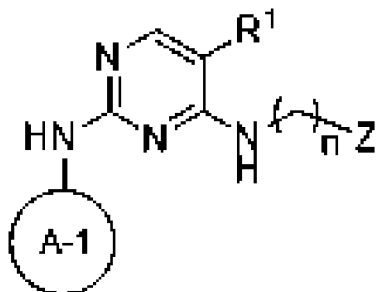
[00064] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_5 алкила, H и C_3 - C_4 циклоалкила, где C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_4 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор.

[00065] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из

C₁-C₂алкила и C₃-C₄циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из хлора и брома. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой хлор.

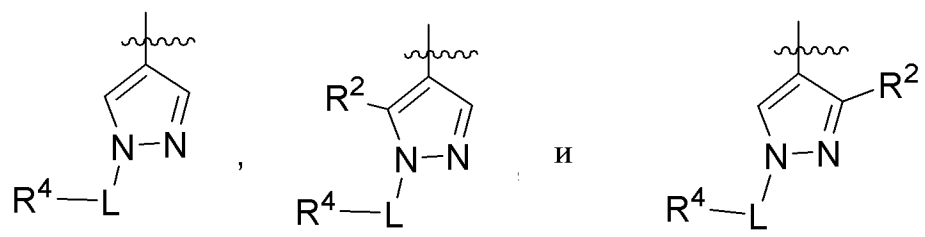
[00066] В некоторых вариантах осуществления n равняется 3.

[00067] В одном варианте осуществления соединение представлено следующим:

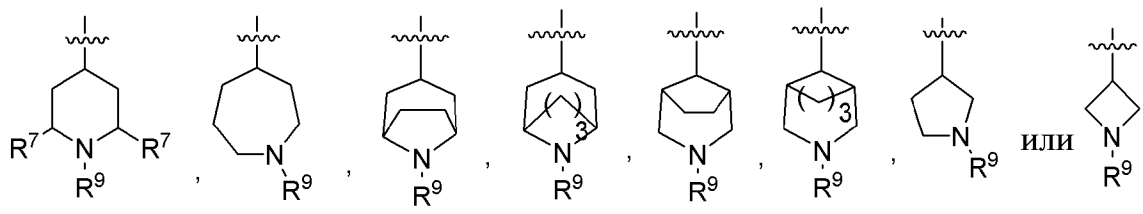


Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль, где A-1 выбран из группы, состоящей из:

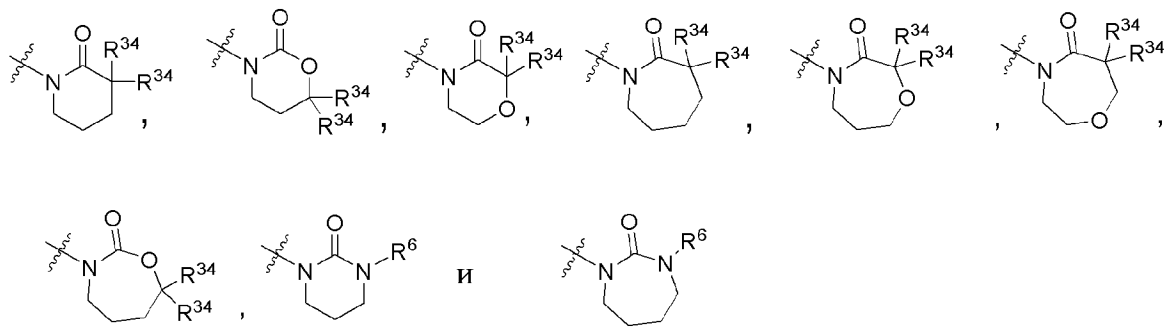


R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅алкила и C₃-C₅циклоалкила, где каждый C₁-C₅алкил и C₃-C₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R² выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₂алкила и C₃-C₄циклоалкила, где каждый C₁-C₂алкил и C₃-C₄циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R⁴ выбран из группы, состоящей из:



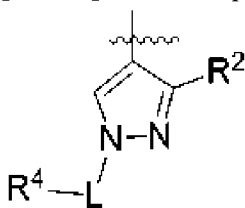
каждый вариант R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R⁷ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; каждый вариант R⁶ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила.

C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; Z выбран из группы, состоящей из:



каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m-$; каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{10} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_5 циклоалкила; m равняется 0, 1, 2 или 3; и n равняется 2, 3 или 4; при условии, что: если m равняется 0, то R^4 связан посредством атома C с пиразольным кольцом, если m равняется 1, то R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, то R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

[00068] В некоторых вариантах осуществления A-1 представляет собой



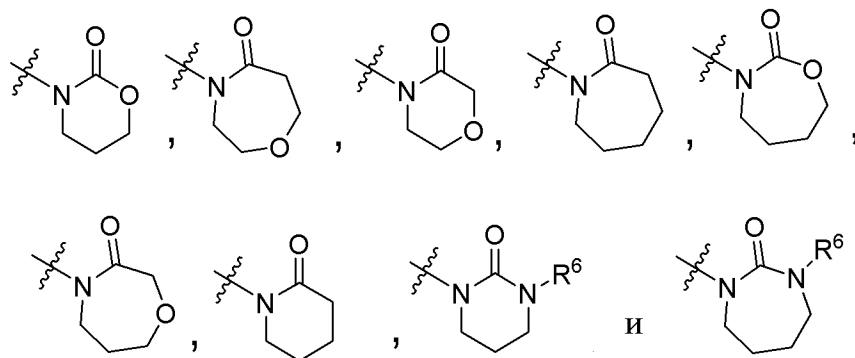
[00069] В некоторых вариантах осуществления n равняется 3.

[00070] В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 3.

[00071] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой прямую связь.

[00072] В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

[00073] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



[00074] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

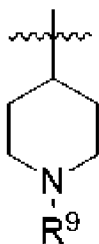


[00075] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_5 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где C_1 - C_5 алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

[00076] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_5 циклоалкила, C_1 - C_5 алкила, галогена, CN, C_2 - C_5 алкенила и C_2 - C_5 алкинила, где C_1 - C_5 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из хлора и брома.

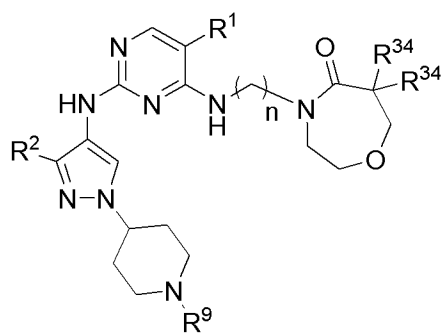
[00077] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_5 алкила, H и C_3 - C_4 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из хлора и брома.

[00078] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой

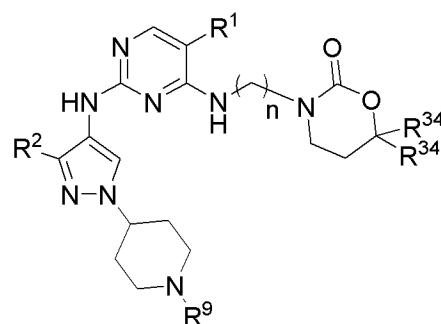


[00079] В одном варианте осуществления соединение представлено формулой,

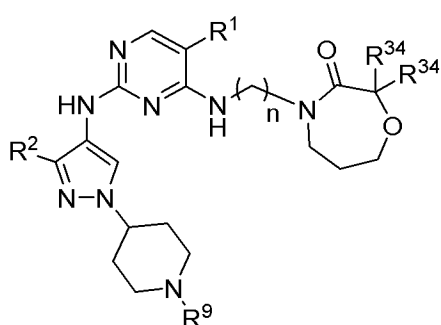
выбранной из группы, состоящей из:



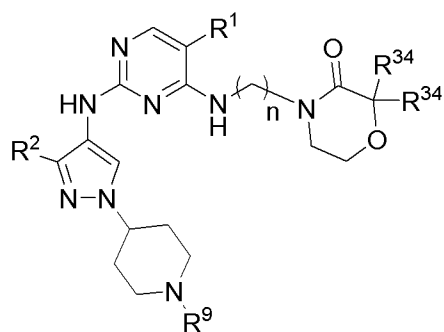
Формула ПА.1



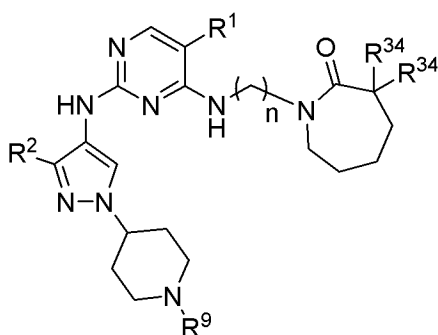
Формула ПА.2



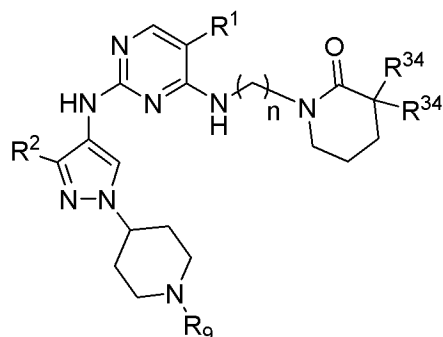
Формула ПА.3



Формула ПА.4

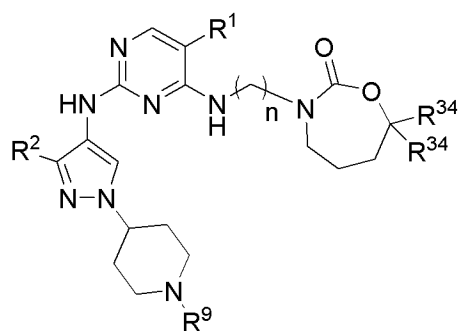


Формула ПА.5



Формула ПА.6

и



Формула ПА.7

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора,

CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

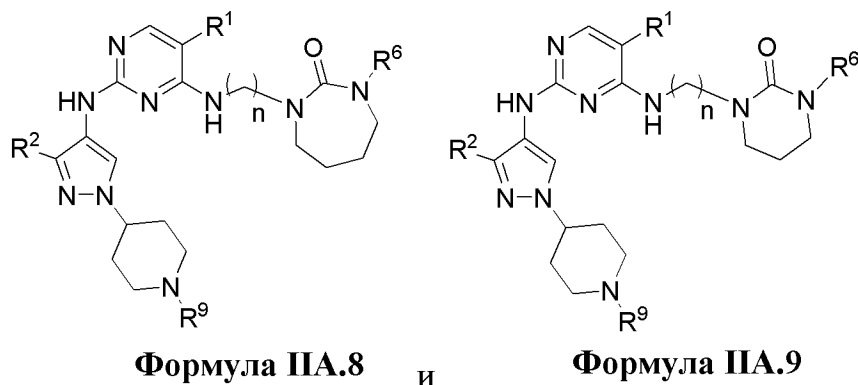
[00080] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H ; и n равняется 3.

[00081] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H ; и n равняется 3.

[00082] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H ; и n равняется 3.

[00083] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой ПА.1, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой ПА.3, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из формулы ПА.3, формулы ПА.4, формулы ПА.5, формулы ПА.6 и формулы ПА.7, как определено выше.

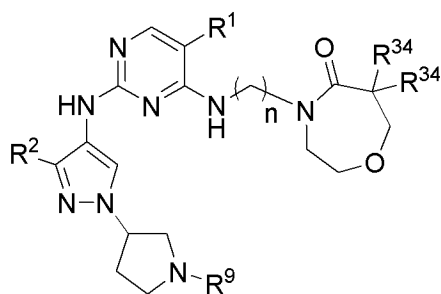
[00084] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



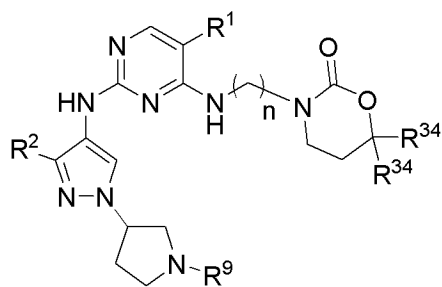
где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

[00085] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3.

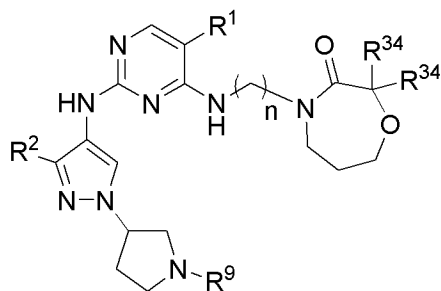
[00086] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



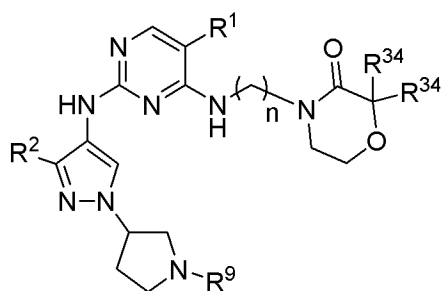
Формула ПА.10



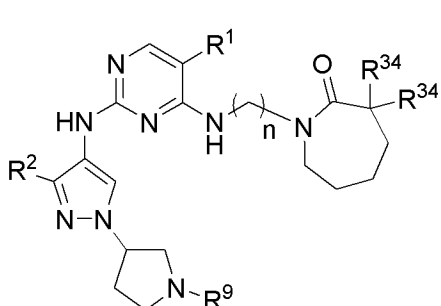
Формула ПА.11



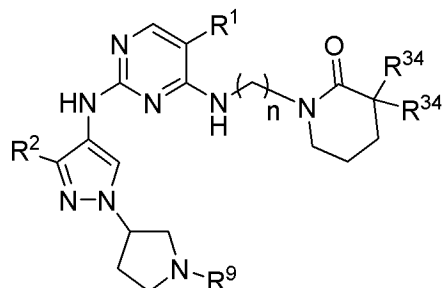
Формула ПА.12



Формула ПА.13

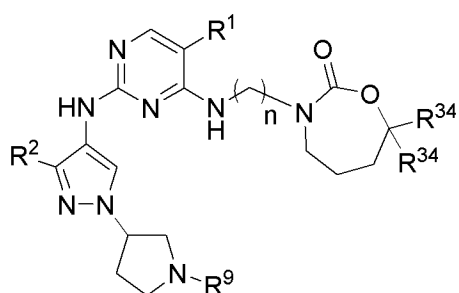


Формула ПА.14



Формула ПА.15

и



Формула ПА.16

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

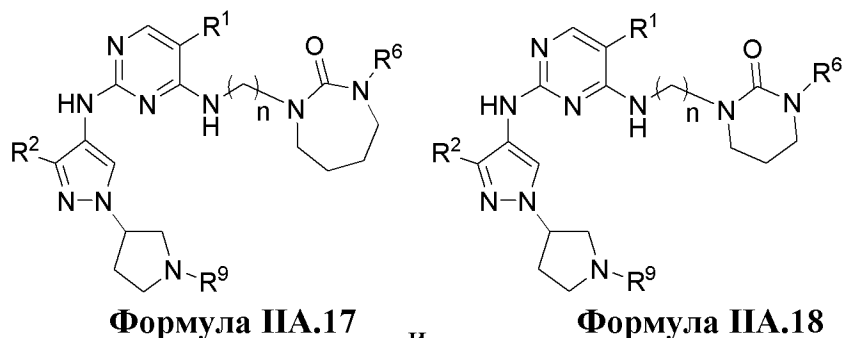
[00087] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет

собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из Н и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из Н и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой Н; и n равняется 3.

[00088] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из Н и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из Н и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой Н; и n равняется 3.

[00089] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из Н и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из Н и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой Н; и n равняется 3.

[00090] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

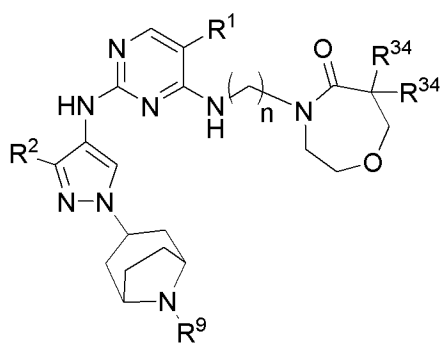


где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из Н, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

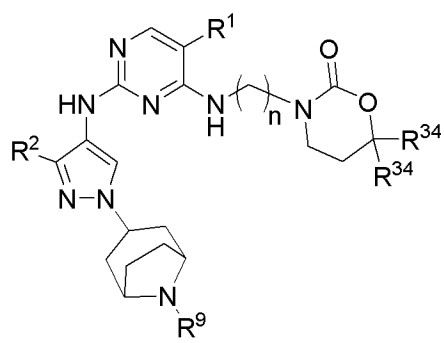
[00091] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; и каждый вариант R^9 выбран из Н и C_1 - C_3 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый

вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3.

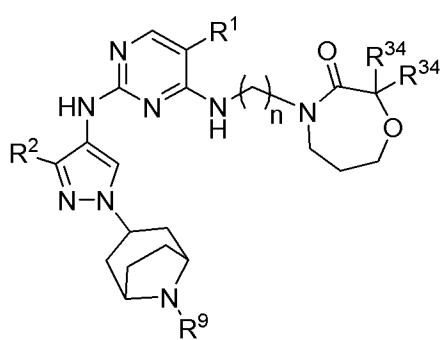
[00092] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



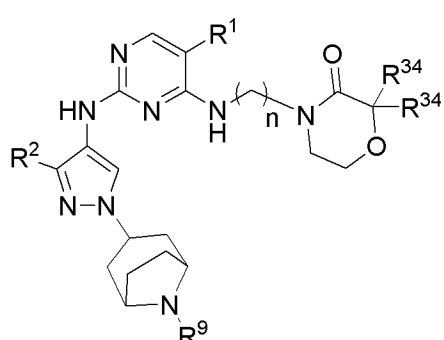
Формула ПА.19



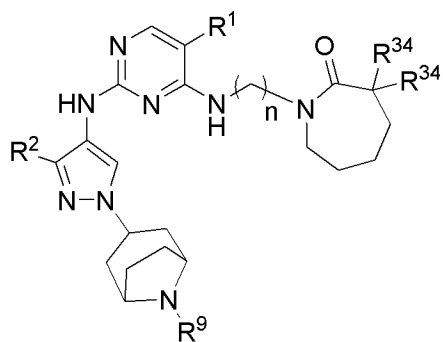
Формула ПА.20



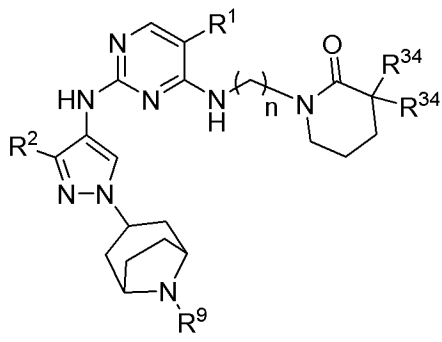
Формула ПА.21



Формула ПА.22

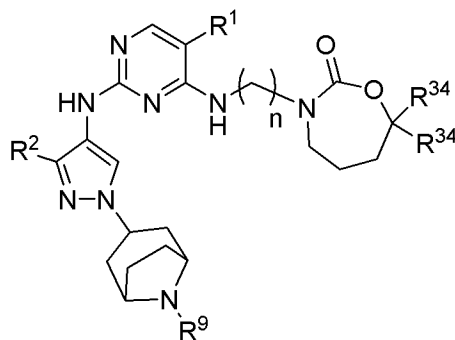


Формула ПА.23



Формула ПА.24

и



Формула ПА.25

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

[00093] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

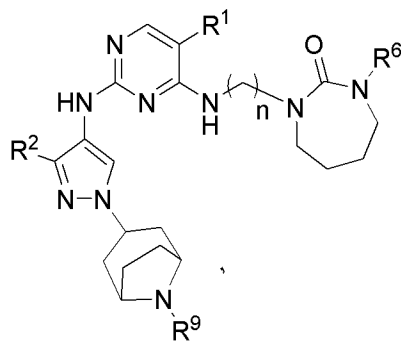
[00094] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[00095] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

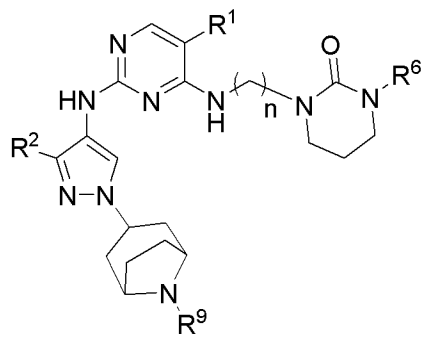
[00096] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой ПА.19, как определено выше. В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой ПА.21, как определено выше.

[00097] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой,

выбранной из:



Формула ПА.26 и

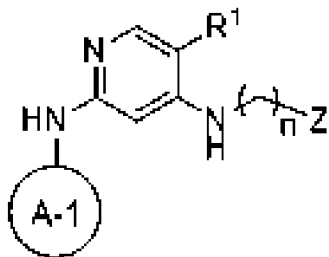


Формула ПА.27 ,

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

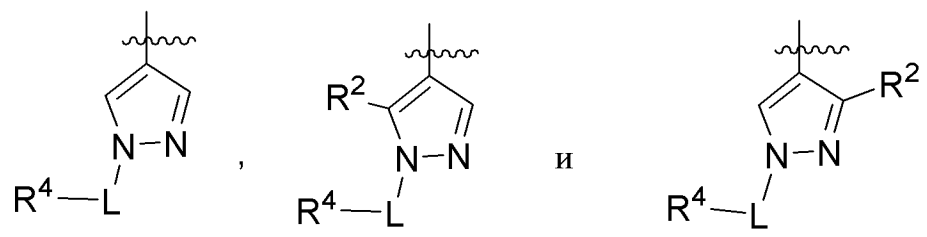
[00098] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3.

[00099] В одном варианте осуществления соединение представлено следующим:

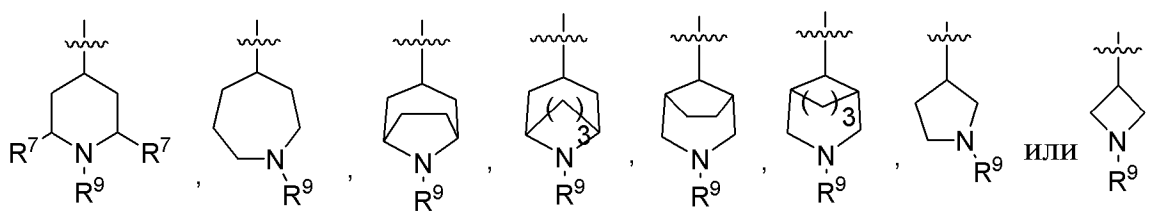


Формула III,

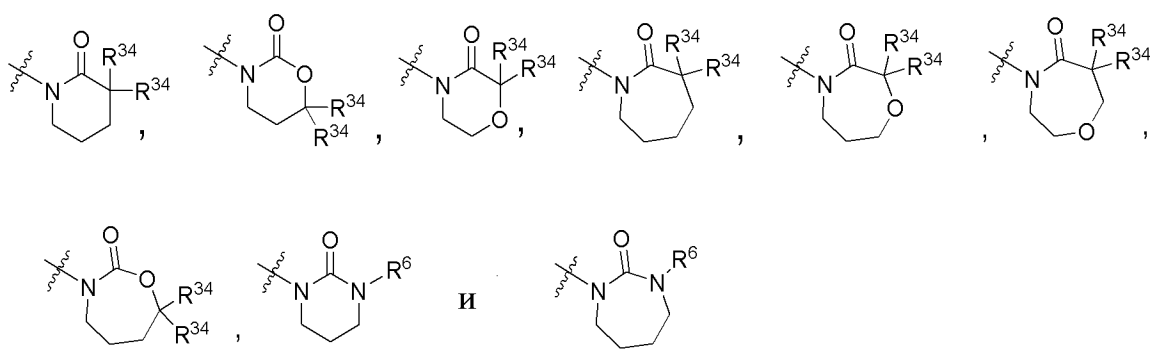
или его фармацевтически приемлемая соль, где A-1 выбран из группы, состоящей из:



R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_5 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_5 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R^2 выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; R^4 выбран из группы, состоящей из:



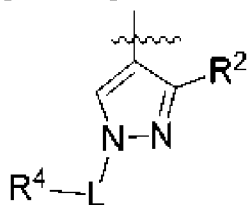
каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; Z выбран из группы, состоящей из:



каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m$; каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 -

С₃алкила и С₃-С₅циклоалкила, где каждый С₁-С₃алкил и С₃-С₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R¹⁰ соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием С₃-С₅циклоалкила; m равняется 0, 1, 2 или 3; и n равняется 2, 3 или 4; при условии, что: если m равняется 0, то R⁴ связан посредством атома С с пиразольным кольцом, если m равняется 1, то R⁴ связан посредством атома С с L, и если m равняется 2 или 3, то R⁴ связан посредством атома N или связан посредством атома С с L.

[000100] В некоторых вариантах осуществления A-1 представляет собой



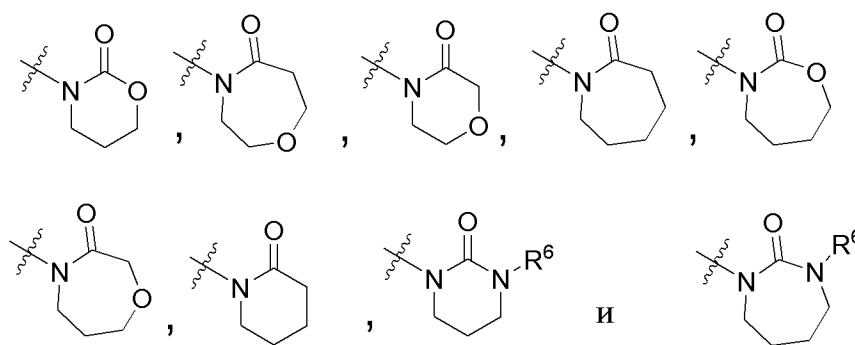
[000101] В некоторых вариантах осуществления n равняется 3.

[000102] В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 3.

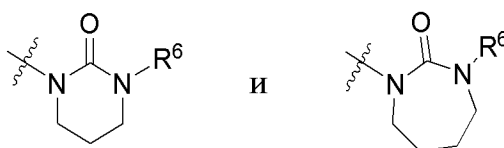
[000103] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой прямую связь.

[000104] В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из -CH₂-, -CH₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂CH₂CH₂-.

[000105] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



[000106] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



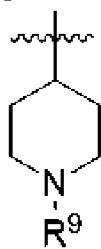
[000107] В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, С₁-С₅алкила и С₃-С₅циклоалкила, где С₁-С₅алкил или С₃-С₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя вариантами, представляющими собой

фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

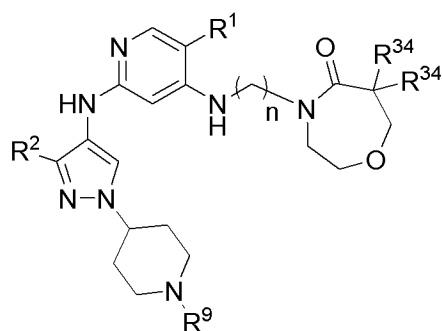
[000108] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_5 циклоалкила, C_1 - C_5 алкила, галогена, CN, C_2 - C_5 алкенила и C_2 - C_5 алкинила, где C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из C_{1-2} алкила и C_{3-4} циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из хлора и брома.

[000109] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_5 алкила, H и C_3 - C_4 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из хлора и брома.

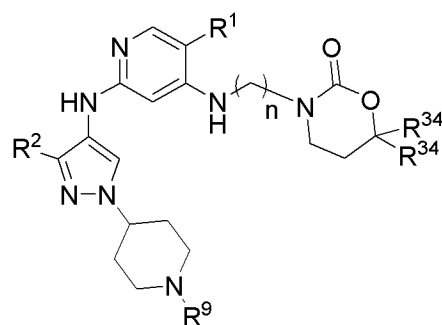
[000110] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой



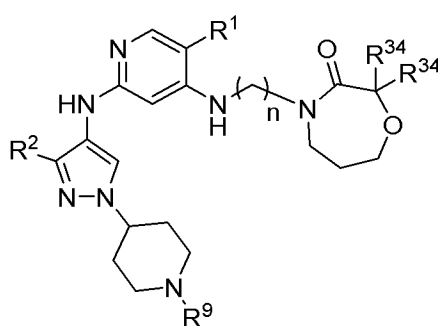
[000111] В одном варианте осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



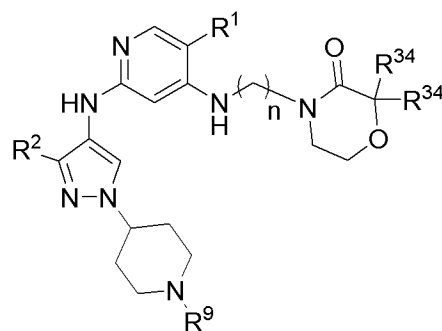
Формула IIIA.1 ,



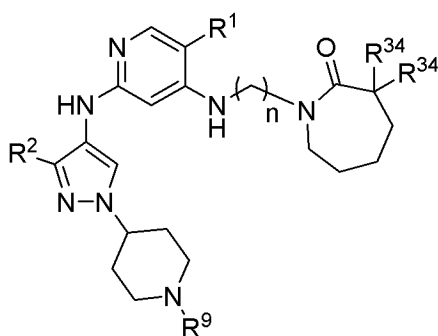
Формула IIIA.2



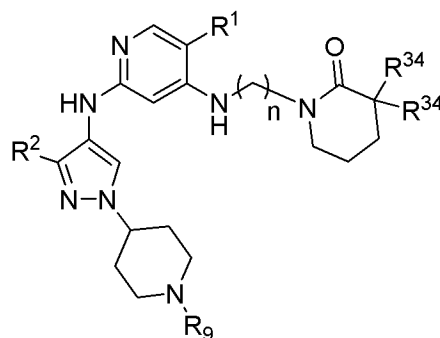
Формула IIIA.3 ,



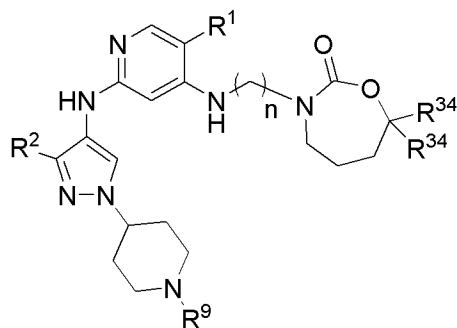
Формула IIIA.4 ,



Формула IIIA.5 ,



Формула IIIA.6 и



Формула IIIA.7 ,

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей

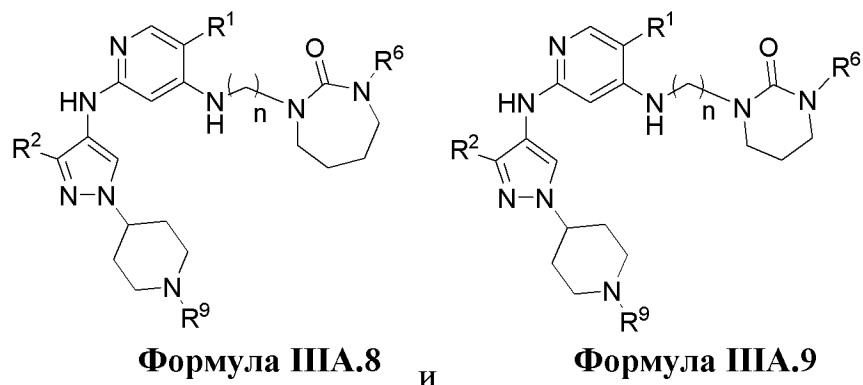
из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

[000112] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000113] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000114] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000115] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

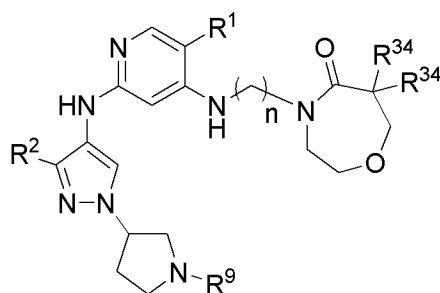


где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы,

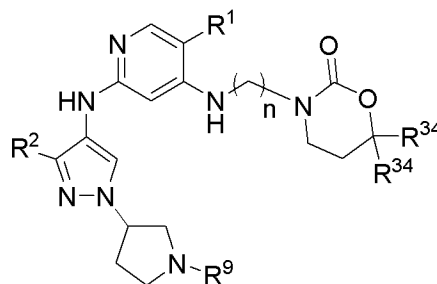
состоящей из Н, С₁-С₃алкила и С₃-С₅циклоалкила; и n равняется 3.

[000116] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R¹ представляет собой бром; каждый вариант R² независимо выбран из группы, состоящей из С₁-С₂алкила, С₃-С₄циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R⁶ выбран из С₁-С₃алкила и С₃-С₄циклоалкила; каждый вариант R⁹ выбран из Н и С₁-С₃алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R¹ представляет собой CF₃; каждый вариант R² независимо выбран из С₁-С₂алкила, С₃-С₄циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R⁶ независимо выбран из С₁-С₃алкила и С₃-С₄циклоалкила; каждый вариант R⁹ независимо выбран из Н и С₁-С₃алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R¹ представляет собой CF₂H; каждый вариант R² независимо выбран из С₁-С₂алкила, С₃-С₄циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R⁶ независимо выбран из С₁-С₃алкила и С₃-С₄циклоалкила; каждый вариант R⁹ независимо выбран из Н и С₁-С₃алкила; и n равняется 3.

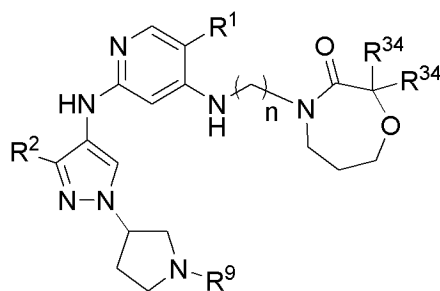
[000117] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



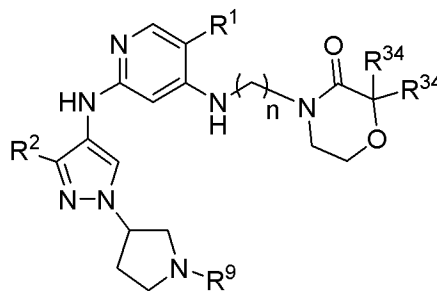
Формула IIIA.10



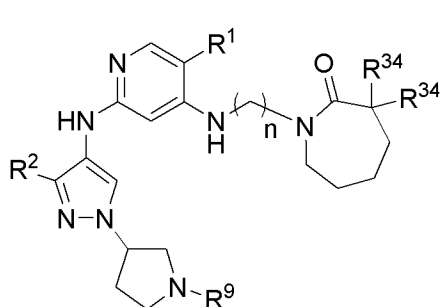
Формула IIIA.11



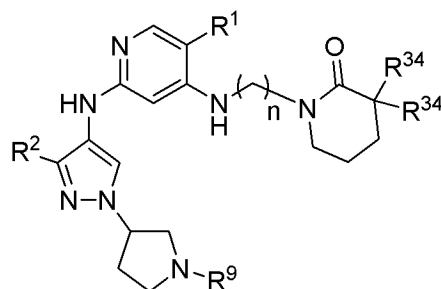
Формула IIIA.12



Формула IIIA.13

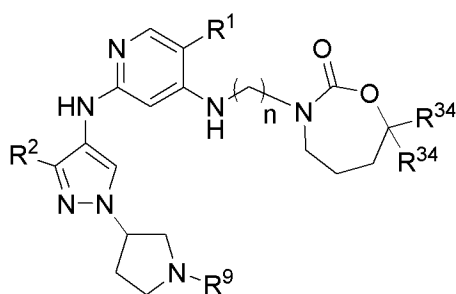


Формула IIIA.14



Формула IIIA.15

и



Формула IIIA.16

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

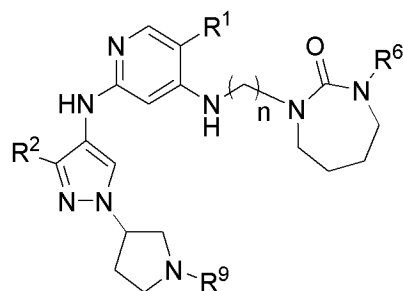
[000118] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет

собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

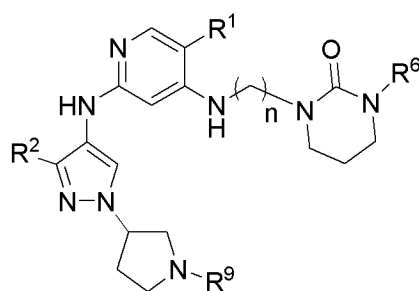
[000119] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000120] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000121] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



Формула IIIA.17 и



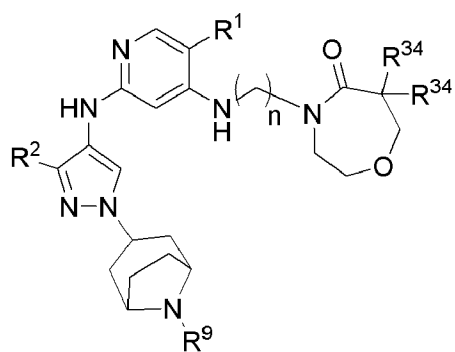
Формула IIIA.18,

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома, и хлора, и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

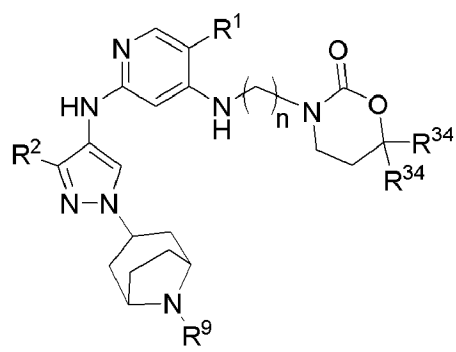
[000122] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; и каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый

вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3.

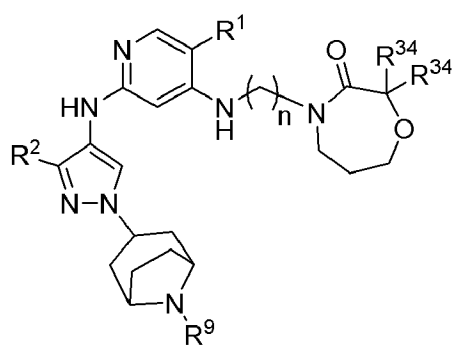
[000123] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



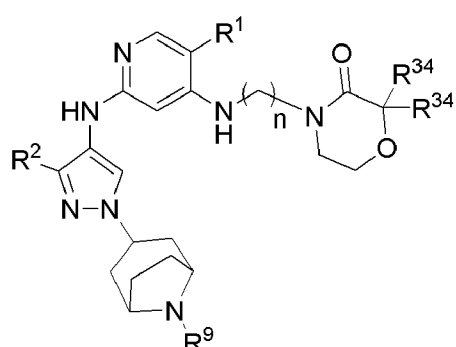
Формула IIIA.19



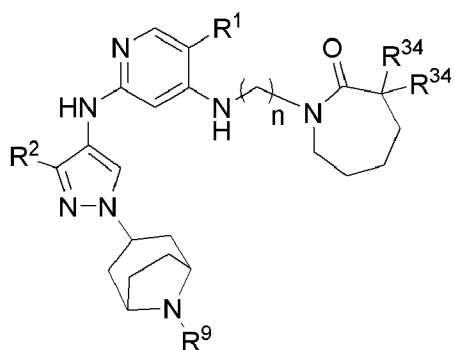
Формула IIIA.20



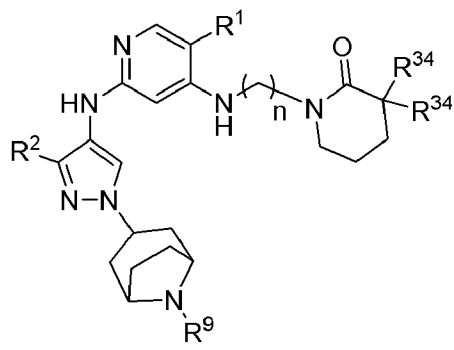
Формула IIIA.21



Формула IIIA.22

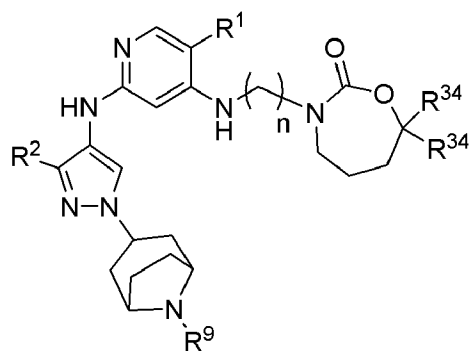


Формула IIIA.23



Формула IIIA.24

и



Формула IIIA.25

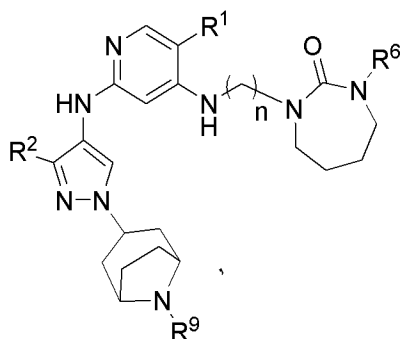
где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и n равняется 3.

[000124] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

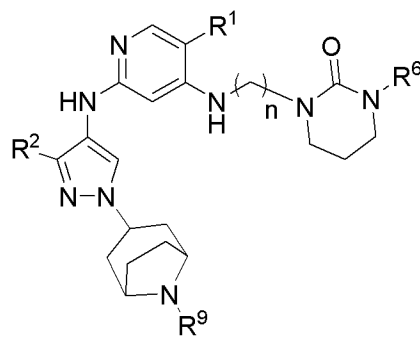
[000125] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000126] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CHF_2 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

[000127] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из:



Формула IIIA.26 и



Формула IIIA.27 ,

где каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей

из C₁-C₂алкила, C₃-C₄циклоалкила и галогена; каждый вариант R⁶ независимо выбран из C₁-C₃алкила и C₃-C₄циклоалкила; каждый вариант R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₃алкила и C₃-C₅циклоалкила; и n равняется 3.

[000128] В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R¹ представляет собой бром; каждый вариант R² независимо выбран из C₁-C₂алкила, C₃-C₄циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R⁶ независимо выбран из C₁-C₃алкила и C₃-C₄циклоалкила; каждый вариант R⁹ независимо выбран из H и C₁-C₃алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R¹ представляет собой CF₃; каждый вариант R² независимо выбран из C₁-C₂алкила, C₃-C₄циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R⁶ независимо выбран из C₁-C₃алкила и C₃-C₄циклоалкила; R⁹ независимо выбран из H и C₁-C₃алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R¹ представляет собой CF₂H; каждый вариант R² независимо выбран из C₁-C₂алкила, C₃-C₄циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R⁶ независимо выбран из C₁-C₃алкила и C₃-C₄циклоалкила; каждый вариант R⁹ независимо выбран из H и C₁-C₃алкила; и n равняется 3.

[000129] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из 1-(3-((5-циклопропил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изопропил-d7-пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-

этилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((2-((3-
метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-
(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(3-
(пирролидин-1-ил)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(2-(диметиламином)этил)-3-метил-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она,
1-(3-((2-((3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-
изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-
метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((2-((1-(1-этилпирролидин-3-ил)-3-метил-
1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-
она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-
1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-
метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-d3-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она,
1-(3-((2-((1-(2-(диметиламином)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-
(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((2-((3-метил-1-(пирролидин-3-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она,
1-(3-((2-((1-(3-(диметиламином)пропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((2-((1-(1-
изопропилпирролидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-
этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-
метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-
хлор-2-((3-этил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-этил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-
 6,6-диметил-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-
 2,2-диметил-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-
 6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-
 1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-
 ((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-
 1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-2-она, 1-(3-
 ((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-
 3,3-диметилазетидин-2-она, 2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-
 ил)амино)-4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-
 ((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(5-оксо-1,4-
 оксазепан-4-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-
 метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-
 ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-
 пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)пиримидин-5-
 карбонитрила, 2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(5-оксо-1,4-
 оксазепан-4-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((1-(1-метилпиперидин-4-
 ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропил)амино)пиримидин-
 5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(3-
 оксоморфолино)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-
 метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(3-метил-2-
 оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-
 метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксо-1,3-оксазепан-3-
 ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-
 1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(3-метил-2-оксо-1,3-дiazепан-1-
 ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-
 1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(4-метил-7-оксо-1,4-дiazепан-1-
 ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-
 1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-1-
 ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(8-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксопиперидин-1-
 ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(8-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксоазепан-1-

[illegible]

ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-((3-(2,2-диметил-3-оксо-1,4-оксазепан-4-
ил)пропил)амино)-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-((3-(6,6-диметил-5-оксо-1,4-оксазепан-4-
ил)пропил)амино)-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксоазетидин-1-ил)пропил)амино)пиримидин-5-
карбонитрила, 2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-
оксоазетидин-1-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 2-((3-метил-1-(8-метил-8-
азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(2-оксоазетидин-1-
ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-((3-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-
ил)пропил)амино)-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-((3-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-
ил)пропил)амино)-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-((3-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-
ил)пропил)амино)-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-
метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-
оксазепан-3-она, 4-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((5-
циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-
4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((5-циклопропил-2-((1-(1-метилпиперидин-
4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-
((5-циклопропил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((5-циклопропил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-
ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((5-
циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-
4-ил)амино)пропил)морфолин-3-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-
метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3-
метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она, 3-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-
метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-
оксазепан-2-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3-метил-1,3-дiazепан-2-она, 4-(3-((5-
циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-
4-ил)амино)пропил)-1-метил-1,4-diazeпаn-5-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-
метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-4-метил-
1,4-diazeпаn-2-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(8-метил-8-
азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(8-метил-8-
азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(8-метил-8-

[illegible]

ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 4-(3-((2-((2-(3-(диметиламино)пропил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(диметиламино)этил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((5-этил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазина-2-она, 4-(3-((2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(азетидин-1-илметил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(2-оксо-1,3-оксазина-3-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тиазол-2-карбоксамида, 4-(3-((2-((2-(3-(диметиламино)пропил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(диметиламино)этил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазина-2-она, 4-(3-((2-((2-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(метил(2-(метилсульфонил)этил)амино)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазина-2-она, 4-(3-((2-((2-морфолинооксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(метил(2-пирролидин-1-ил)этил)амино)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазина-2-она, 4-(3-((2-((2-((диметиламино)метил)оксазол-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)оксазол-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 2-(диметиламино)-N-метил-N-(5-((4-((3-(2-оксо-1,3-оксазина-3-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)оксазол-2-ил)ацетамида, 1-(3-((2-((1-(1-(диметилглицил)пирролидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-

метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, (S)-4-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-метил-3-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)тетрагидропиримидин-2(1Н)-она, 1-метил-3-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,3-дiazепан-2-она, (R)-4-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((1-(1-((диметиламино)метил)азетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((5-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((3-этил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-хлор-2-((3-этил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((3-метокси-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-винил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-((3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрила, 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаненитрила, 6-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)никотинонитрила, 4-(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-3-карбонитрила, 4-(3-((2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-(1-метилпиперидин-

4-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 3-(3-((2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамида, 4-(3-((2-((2-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)-5-метилтиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((5-метил-2-(метил(2-(метилсульфонил)этил)амино)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-5-метилтиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-3-карбонитрила, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((5-(дифторметил)-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-метил-4-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-дiazепан-5-она и 4-метил-1-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-дiazепан-2-она или их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, стереоизомеров или таутомеров.

Способы лечения

[000130] Соединения, описанные в данном документе, могут выполнять функцию ингибиторов аутофагии, применимых в лечении нарушения у пациента, нуждающегося в этом. Нарушением, например, может являться опухоль, например солидная опухоль. Нарушением может также являться рак.

[000131] Иллюстративные нарушения также включают гастроинтестинальные стромальные опухоли, рак пищевода, рак желудка, виды меланомы, виды глиомы, виды глиобластомы, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, виды рака легких, виды рака молочной железы, виды рака почки, виды рака печени, остеосаркомы, множественные миеломы, виды карциномы шейки матки, виды рака, образующие метастазы в костях, папиллярную карциному щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого и виды колоректального рака. Рак, лечение которого осуществляют с помощью способов, описанных в данном документе, может представлять собой метастатический рак.

[000132] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются применимыми для лечения видов рака, обусловленных мутацией RAS.

В некоторых вариантах осуществления рак обусловлен мутацией KRAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется дополнительными мутациями в белках-супрессорах опухоли, включая мутации в TP53, PTEN, CDN2A/INK4A, p16 или STAG2. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные мутации происходят в одном или более из TP53, PTEN, CDN2A/INK4A, p16 или STAG2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак.

[000133] В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено контролем аутофагического потока, например посредством контроля ингибирования опосредованного аутофагией клиренса слитого белка mCherry/GFP-LC3. В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено контролем накопления белков аутофагии, таких как p62 или LC-3. В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено уменьшенным клиренсом меченого люциферазой белка LC3. В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено контролем уменьшения числа клеточных аутофагосом, например путем измерения точек флуоресценции с помощью маркера аутофагосом Cyto-ID.

[000134] В некоторых вариантах осуществления клеточное ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено ингибированием фосфорилирования клеточных субстратов ULK, в том числе ATG13, ATG14, Beclin 1 или STING, либо в опухолевых клетках, либо в неопухолевых тканях хозяина. В некоторых вариантах осуществления клеточное ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено в тканях хозяина, в том числе иммунных клетках.

[000135] В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено ингибированием фосфорилирования клеточных субстратов ULK, в том числе ATG13, ATG14, Beclin 1 или STING, либо в опухолевых клетках, либо в неопухолевых тканях хозяина. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено в тканях, в том числе иммунных клетках. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагического потока соединениями, описанными в данном документе, может использоваться в качестве фармакодинамической модели контроля кинетики и степеней такого ингибирования ULK. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено для животных, являющихся носителями рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK

соединениями, описанными в данном документе, определено для животных, являющихся носителями рака легкого. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK определено для животных, являющихся носителями колоректального рака. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено ингибированием аутофагического потока в опухолевых клетках или в неопухолевых тканях хозяина посредством контроля ингибирования образования аутофагосом или путем накопления белков аутофагии, таких как p62 или LC-III. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагии определено в тканях хозяина, в том числе иммунных клетках. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагического потока может использоваться в качестве фармакодинамической модели контроля кинетики и степеней такого ингибирования ULK.

[000136] В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединений, описанных в данном документе, оценены в исследованиях с применением ксенотрансплантатов, в которых используют клеточные линии человека с RAS-мутантом у мышей с иммунной недостаточностью, например у мышей SCID или бестимусных мышей. В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединениями, описанными в данном документе, оценены в исследованиях с применением ксенотрансплантатов, в которых используют полученные от пациента опухолевые ксенотрансплантаты человека с RAS-мутантом (PDX) у мышей с иммунной недостаточностью, например у мышей SCID или бестимусных мышей. В некоторых вариантах осуществления исследования с применением ксенотрансплантатов включают оценку соединений, описанных в данном документе в моделях рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединениями, описанными в данном документе, оценены с применением сингенных мышинных генетически сконструированных моделей (GEM) видов рака, обусловленных мутантными RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединениями, описанными в данном документе, оценены с использованием мышинной GEM сингенной ортотопической модели рака поджелудочной железы, известной как модель KPC (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre) или вариантов модели KPC.

[000137] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с ингибитором RAF. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с ингибитором ERK. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации

с прямым ингибитором RAS G12C.

[000138] В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединений, описанных в данном документе, оценены с использованием иммунокомпетентных мышинных моделей рака для оценки иммуномодуляторного компонента в отношении механизмы действия ингибиторов ULK. В некоторых вариантах осуществления иммунокомпетентная мышинная модель представляет собой мышиную GEM сингенную ортотопическую модель рака поджелудочной железы, известную как модель KPC (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre) или варианты модели KPC. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с ингибитором RAF. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с ингибитором ERK. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с прямым ингибитором RAS G12C.

[000139] В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленный врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленный адаптивный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную активность антиген-презентирующих клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную противоопухолевую активность миелоидных клеток, в том числе макрофагов. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную противоопухолевую активность клеток-природных киллеров. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную активность эффекторных Т-клеток, в том числе цитотоксических Т-клеток.

[000140] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к фосфо-ATG13 с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основании уровня фосфо-ATG13 в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца,

полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к фосфо-ATG13 с использованием анализа ELISA и сравнение уровня фосфо-ATG13 в образце, полученном до введения, с уровнем фосфо-ATG13 в образце, полученном во время или после курса введения. В некоторых вариантах осуществления фосфо-ATG13 представляет собой p-S318ATG13.

[000141] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к фосфо-ATG14 с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основании уровня фосфо-ATG14 в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к фосфо-ATG14 с использованием анализа ELISA и сравнение уровня фосфо-ATG14 в образце, полученном до введения, с уровнем фосфо-ATG14 в образце, полученном во время или после курса введения. В некоторых вариантах осуществления фосфо-ATG14 представляет собой p-ATG14 Ser29.

[000142] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к p62 с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основании уровня p62 в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к p62 с использованием анализа ELISA и сравнение уровня p62 в образце, полученном до введения, с уровнем p62 в образце, полученном во время или после курса введения.

[000143] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в

отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к pBeclin с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основании уровня pBeclin в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к pBeclin с использованием анализа ELISA и сравнение уровня pBeclin в образце, полученном до введения, с уровнем pBeclin в образце, полученном во время или после курса введения.

[000144] Соединения, предусматриваемые в данном документе, могут быть введены пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые предусматривают оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для использования в любом конкретном варианте применения, будет отличаться от пациента к пациенту, не только выбранным конкретным соединением или конкретной композицией, но также путем введения, природой состояния, подвергающегося лечению, возрастом и состоянием пациента, сопутствующей лекарственной терапией или особой диетой, которой следует пациент, и другими факторами, которые будут известны специалисту в данной области, подходящая доза окончательно будет выбрана на усмотрение лечащего врача. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, соединение, предусмотренное в данном документе, может быть введено перорально, подкожно, наружно, парентерально, с помощью спрея для ингаляции или ректально с помощью единичных дозированных составов, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и инертные носители. Парентеральное введение может включать подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики с применением инфузий.

[000145] Лечение может быть продолжено в течение периода, являющегося таким длительным или таким коротким, как это необходимо. Схема введения композиций может предусматривать, например, от одного до четырех и более раз в день. Подходящим периодом лечения может являться, например, по меньшей мере приблизительно одна неделя, по меньшей мере приблизительно две недели, по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно шесть месяцев, по меньшей мере приблизительно 1 год или без ограничения срока. Период лечения может быть остановлен по достижении необходимого результата.

Комбинированная терапия

[000146] Соединения, описанные в данном документе, *например* соединение формулы I, которое определено в данном документе, может быть введено в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для лечения нарушения, описанного в данном документе, такого как рак. Например, в настоящем изобретении

предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, *например*, соединение формулы I, которое определено в данном документе, одно или более дополнительных терапевтических средств, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение формулы I, которое определено в данном документе, и одно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение формулы I, которое определено в данном документе, и два дополнительных терапевтических средства. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение формулы I, которое определено в данном документе, и три дополнительных терапевтических средства. Эффект комбинированной терапии может быть достигнут путем введения двух или более терапевтических средств, каждое из которых составлено и вводится отдельно. Например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, и дополнительное терапевтическое средство могут быть составлены и введены по отдельности. Эффект комбинированной терапии также может быть достигнут путем введения двух или более терапевтических средств в одном составе, например, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I в качестве одного терапевтического средства и одно или более дополнительных терапевтических средств, таких как ингибитор пути с участием МАРКАР или химиотерапевтическое средство. Например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, и дополнительное терапевтическое средство могут быть введены в одном составе. Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Хотя два или более средств в составе комбинированной терапии можно вводить одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого средства (или комбинации средств) может происходить раньше введения второго средства (или комбинации средств) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более средств можно вводить с интервалом в несколько минут относительно друг друга, или с интервалом в 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа относительно друг друга, или с интервалом в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней относительно друг друга, или с интервалом 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или недель относительно друг друга. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более средств, применяемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента в одно и то же время, это не является обязательным.

[000147] Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более средств, применяемых в комбинации, с применением отличающейся последовательности средств, представляющих собой компоненты. Например, если средство X и средство Y применяют в комбинации, то их можно вводить последовательно в любой комбинации один или более раз, например в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

[000148] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств, которые могут быть введены в комбинации с соединением,

предусмотренным в данном документе, могут представлять собой ингибитор пути с участием MAPKAP. Такие ингибиторы пути с участием MAPKAP включают, например, ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы RAF и ингибиторы Ras.

[000149] Иллюстративные ингибиторы MEK включают без ограничения траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные ингибиторы ERK включают без ограничения уликсертиниб, SCH772984, LY3214996, равоксертиниб, VX-11e и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные ингибиторы RAF включают без ограничения LY3009120, LXN254, RAF709, дабрафениб, вемурафениб и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные ингибиторы Ras включают без ограничения AMG-510, MRTX849 и их фармацевтически приемлемые соли.

[000150] Соединения, описанные в данном документе, могут быть введены в комбинации с другими терапевтическими средствами, известными для лечения видов рака. Такие другие терапевтические средства включают лучевую терапию, антитубулиновые средства, ДНК-алкилирующие средства, средства, ингибирующие синтез ДНК, ДНК-интеркалирующие средства, антиэстрогенные средства, антиандрогены, стероиды, средства на основе антител к EGFR, ингибиторы киназы, ингибиторы mTOR, ингибиторы киназы PI3, циклинзависимые ингибиторы киназы, ингибиторы киназы CD4/CD6, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы метилирования ДНК, средства на основе антител к HER2, анти-ангиогенные средства, ингибиторы протеасом, талидомид, леналидомид, конъюгаты антитела с лекарственным препаратом (ADC), иммунотерапевтические средства, включая иммуномодулирующие средства, таргетные терапевтические средства, вакцины от рака и терапию с помощью CAR-T-клеток.

[000151] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой химиотерапевтические средства, в том числе без ограничения антитубулиновые средства (например, паклитаксел, паклитаксел белок-связанные частицы для инъекционной суспензии, в том числе наб-паклитаксел, эрибулин, доцетаксел, иксабепилон, винкристин, ауристатины или майтанзиноиды), винорелбин, ДНК-алкилирующие средства (в том числе цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид), ДНК-интеркалирующие средства или ингибиторы ДНК-топоизомеразы (в том числе антрациклины, такие как доксорубицин, пегилированный липосомальный доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, митоксантрон или эпирубицин, камптотецины, такие как топотекан, иринотекан или эксатекан), 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, децитабин, 5-азацитадин, гемцитабин и метотрексат.

[000152] В некоторых других вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой ингибиторы киназ, в том числе без ограничения эрлотиниб, gefitinib, neratinib, afatinib, osimertinib, lapatinib, crizotinib, brigatinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, эверолимус, темсилолимус, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, сунитиниб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, иделализиб,

ибрутиниб, BLU-667, Лохо 292, ларотректиниб и квизартиниб, антиэстрогенные средства, в том числе без ограничения тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, антиандрогенные средства, в том числе без ограничения абиратеронацетат, энзалутамид, нилутамид, бикалутамид, флутамид, ципротеронацетат, средства на основе стероидов, в том числе без ограничения преднизон и дексаметазон, ингибиторы PARP, в том числе без ограничения нерапариб, олапариб, талазопариб и рукапариб, ингибиторы топоизомеразы I, в том числе без ограничения иринотекан, камптотецин, экзатекан и топотекан, ингибиторы топоизомеразы II, в том числе без ограничения антрациклины, этопозид, этопозидфосфат и митоксантрон, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), в том числе без ограничения вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевая кислота и белиностат, ингибиторы метилирования ДНК, в том числе без ограничения DZNep и 5-аза-2'-дезоксцитидин, ингибиторы протеасом, в том числе без ограничения бортезомиб и карфилзомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, биологические средства, в том числе без ограничения трастузумаб, адотрастузумаб, пертузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, ипилимумаб, тремелиумаб, средства на основе антитела к PD-1, в том числе пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб и цемиплимаб, средства на основе антител к PD-L1, в том числе атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и BMS-936559, анти-ангиогенные средства, в том числе бевацизумаб и афлиберцепт и конъюгаты антитела с лекарственным препаратом (ADC), в том числе DM1, DM4, MMAE, MMAF или «нагрузки» камптотецина, брентуксимаб ведотин и трастузумаба эмтансин, лучевую терапию, терапевтические вакцины, в том числе без ограничения сипулейцел-Т.

[000153] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой иммуномодуляторные средства, в том числе без ограничения терапевтические средства на основе антитела к PD-1 или PDL-1, в том числе пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 или авелумаб, терапевтические средства на основе антитела к TIM3 (антитела к HAVcr2), в том числе без ограничения TSR-022 или MBG453, терапевтические средства на основе антитела к LAG3, в том числе без ограничения релатлимаб, LAG525 или TSR-033, антитело к 4-1BB (антитело к CD37, антитело к TNFRSF9), терапевтические средства на основе агониста CD40, в том числе без ограничения SGN-40, CP-870,893 или RO7009789, терапевтические средства на основе антитела к CD47, в том числе без ограничения Hu5F9-G4, терапевтические средства на основе антитела к CD20, терапевтические средства на основе антитела к CD38, агонисты STING, в том числе без ограничения ADU-S100, MK-1454, ASA404 или амидобензимидазолы, антрациклины, в том числе без ограничения доксорубицин или митоксантрон, гипометилирующие средства, в том числе без ограничения азацитидин или децитабин, другие иммуномодуляторные терапевтические средства, в том числе без ограничения ингибиторы эпидермального фактора роста, статины, метформин, блокаторы рецептора ангиотензина, талидомид, леналидомид, помалидомид, преднизон или дексаметазон.

[000154] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое

средство выбрано из аналога гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона (LHRH), включающего гозерелин и лейпролид.

[000155] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из, выбрано из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, пеметрекседа, эрлотиниба, дазатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Lep-etu, нолатрекседа, azd2171, батабулина, атумтунаба, занолимумаба, эдотекарина, тетрандрина, рубитекана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, лукантона, LY 317615, нейрадиба, витеспана, Rta 744, Sdx 102, талампанела, атрасентана, Xr 311, ромидепсина, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозид, гемцитабина, доксорубицина, иринотекана, липосомального доксорубицина, 5'-дезоксид-5-фторуридина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селициклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, L-глутаминовой кислоты, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этил]бензоила]-, динатриевой соли, гептагидрата, камптотецина, PEG-меченного иринотекана, тамоксифена, торемифена цитрата, анастразола, эксеместана, летрозоло, DES (диэтилстилбестоло), эстрадиола, эстрогена, конъюгированного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил]-хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(But) 6, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ ацетат [C₅₉H₈₄N₁₈O₄-(C₂H₄O₂)_x, где x составляет от 1 до 2,4], гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, мегестрола ацетата, ралоксифена, бикалутамида, флутанида, нилутамида, мегестрола ацетата, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниба, лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовой кислоты, вальпроевой кислоты, трихостатина А, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоклутетимида, арнсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бацилл Кальметта-Герена (BCG), блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстилбестрола, эпирубицина, флударабина, флуорокортизона, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, гливака, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлоретамина, мелфалана, 6-меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозид,

тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, третиноина, виндезина, 13-цис-ретиноевой кислоты, мелфалана, урамустина, эстрамустина, алтретамина, флоксуридина, 5-дезоксинуридина, цитозин-арабинозида, 6-меркаптопурина, дезоксиформидина, кальцитриола, валрубицина, митрамицина, винбластина, винорелбина, топотекана, разоксина, маримастанта, COL-3, неовастата, BMS-275291, скваламина, эндостатина, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкина-12, IM862, ангиостатина, витаксина, дролоксифена, идоксифена, спиронолактона, финастерида, циметидина, трастузумаба, денилейкина дифтитокса, гефитиниба, бортезимиба, иринотекана, топотекана, доксорубицина, доцетаксела, винорелбина, бевацизумаба (моноклональное антитело) и эрбитукса, паклитаксела, не содержащего кремофор, эпитилона В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифена, пипендоксифена, ERA-923, арзоксифена, фулвестранта, аколбифена, лазофоксифена, идоксифена, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицина, 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицина, темсиролимуса, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнина, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстима, дарбепоедина, эритропоедина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золендроната, преднизона, цетуксимаба, гранулоцитарномacroфагального колониестимулирующего фактора, гистрелина, пегилированного интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2а, пегилированного интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b, азациитидина, PEG-L-аспарагиназы, леналидомида, гемтузумаба, гидрокортизона, интерлейкина-11, дексразоксана, алемтузумаба, полностью транс-ретиноевой кислоты, кетоконазола, интерлейкина-2, мегестрола, иммунного глобулина, азотистого иприта, метилпреднизолона, ибритгумомаба тиуксетана, андрогенов, децитабина, гексаметилмеламина, бексаротена, тоситумомаба, триоксида мышьяка, кортизона, эдитроната, митотана, циклоспорина, липосомального даунорубицина, аспарагиназы Erwinia, стронция 89, касопитанта, нетупитанта, антагонистов рецептора NK-1, палоносетрона, апрепитанта, дифенилгидрамина, гидроксизина, метоклопрамида, лоразепама, алпразолама, галоперидола, дроперидола, дронабинола, дексаметазона, метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, спэгфилграстима, эритропоедина, эпоедина альфа и дарбепоедина альфа, ипилимумаба, вемурафениба и их смесей.

Фармацевтические композиции и наборы

[000156] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые раскрыты в данном документе, составленные вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В частности, в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые раскрыты в данном документе, составленные вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Такие составы включают составы, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного),

ректального, вагинального введения или введения с помощью аэрозоля, хотя наиболее подходящая форма введения в любом отдельном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подвергающегося лечению, и от природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции могут быть составлены в виде однократной дозы и/или могут быть составлены для перорального или подкожного введения.

[000157] Иллюстративные фармацевтические композиции могут применяться в форме фармацевтических препаратов, например в твердой, полутвердой или жидкой форме, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных типов введения. Активный ингредиент может быть соединен, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, подходящих для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения необходимого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

[000158] Для изготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим носителем, например традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальция фосфат или виды камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения, предусмотренного в данном документе, или его нетоксичную фармацевтически приемлемую соль. При упоминании таких композиций до придания им лекарственной формы как гомогенных, имеется в виду, что активный ингредиент равномерно диспергирован в композиции таким образом, что композиция может быть легко подразделена на в равной степени эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилули и капсулы.

[000159] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилули, драже, порошки, гранулы и т. п.), основную композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажняющими средствами, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгининовая кислота, некоторыми силикатами и карбонатом натрия; (5) средствами для замедления образования раствора, такими как парафин; (6) ускорителями впитывания, такими как четвертичные соединения аммония; (7) смачивающими средствами, такими как, например, ацетиловый

спирт и глицерина моностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочными средствами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат и их смеси; и (10) красящими средствами. В случае капсул, таблеток и пилюль, композиции могут также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[000160] Таблетка может быть сделана посредством прессования или выливания, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с применением связующего средства (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или натрийкарбоксиметилцеллюлозы с поперечными связями), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Таблетки, полученные путем выливания, могут быть получены посредством выливания с помощью подходящего оборудования смеси основной композиции, увлажненной с помощью инертного жидкого разбавителя. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, широко известные в области создания фармацевтических составов.

[000161] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к основной композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, часто применяемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло зародышей семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстринов и их смесей.

[000162] Суспензии в дополнение к основной композиции могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовый сорбит и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[000163] Составы для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен посредством смешивания основной композиции с одним или более подходящими не вызывающими раздражения

вспомогательными веществами или носителями содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для изготовления суппозитория или салицилат, и который является твердыми при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет таять в полости тела и высвобождать активное средство.

[000164] Лекарственные формы для трансдермального введения основной композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, крема, лосьоны, гели, растворы, патчи и формы для ингаляции. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

[000165] Мази, пасты, крема и гели могут содержать в дополнение к основной композиции вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[000166] Порошки и спреи могут содержать в дополнение к основной композиции вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[000167] Композиции и соединения по настоящему описанию могут в качестве альтернативы быть введены посредством аэрозоля. Это достигается посредством получения водного аэрозоля, препаратов на основе липосом или твердых частиц, содержащих соединение. Может применяться суспензия, основой которой не является вода (например, пропеллент на основе фторуглерода). Могут применяться ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют повреждение средства напряжению сдвига, которое может привести к деградации соединений, содержащихся в основных композициях. Обычно водный аэрозоль производится посредством создания состава водного раствора или суспензии основной композиции вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы различаются согласно требованиям конкретной основной композиции, но как правило включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как альбумин сыворотки крови, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахароспирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[000168] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат основную композицию в комбинации с одним или более фармацевтически-приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические факторы, растворы, которые делают состав изотоническим с

помощью крови требуемого реципиента или средства для суспендирования или загустители.

[000169] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, предусмотренных в данном документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, с помощью применения материалов для оболочек, таких как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью применения поверхностно-активных веществ.

[000170] В другом аспекте предусматриваются кишечные фармацевтические составы, включающие раскрытое соединение и кишечный материал; и их фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Кишечные материалы относятся к полимерам, которые являются в значительной степени нерастворимыми в кислотной среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстой кишкой и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, pH тощей кишки составляет приблизительно 6,5 и pH дистальной подвздошной кишки составляет приблизительно 7,5.

[000171] Соответственно, кишечные материалы являются нерастворимыми, например, до достижения значения pH, составляющего приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные кишечные материалы включают ацетилцеллюлозы фталат (CAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP), поливинилацетата фталат (PVAP), гидроксипропилметилацетилцеллюлозы сукцинат (HPMCAS), ацетилцеллюлозы тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, ацетилцеллюлозы сукцинат, ацетилцеллюлозы гексагидрофталат, целлюлозы пропионатфталат, ацетилцеллюлозы малеат, ацетилцеллюлозы бутират, ацетилцеллюлозы пропионат, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмония этилакрилата, естественные смолы, такие как зеин, шеллак и копал, и некоторые коммерчески доступные кишечные системы дисперсии

(например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеперечисленных материалов либо широко известна, либо может быть с легкостью определена *in vitro*. Вышеуказанный список представляет собой список возможных материалов, но специалисту в данной области с помощью данного раскрытия будет очевидно, что оно не является исчерпывающим и что существуют другие энтеральные материалы, которые будут соответствовать целям, описанным в данном документе.

[000172] Преимущественно в данном документе предусмотрены наборы для применения, например потребителем, нуждающимся в лечении рака. Такие наборы включают подходящие лекарственные формы, такие как формы, описанные выше, и инструкции, описывающие способ с применением такой лекарственной формы для опосредования, уменьшения или предупреждения воспаления. В инструкции будет указано потребителю или медицинскому персоналу, как вводить лекарственную форму в соответствии со способами введения, известными специалистам в данной области. Такие наборы могут преимущественно быть упакованы и реализованы в единицах, состоящих из одной или нескольких единиц в наборе. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки широко известны в упаковочной промышленности и являются широко применяемыми для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблетки, капсулы и т. п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно твердого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного пластикового материала. Во время процесса упаковки в пластиковой пленке формируют углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, подлежащих упаковке. Далее, таблетки или капсулы помещают в углубления и лист относительно твердого материала запечатывают относительно пластиковой пленки со стороны пленки, которая является противоположной от направления, в котором формировали углубления. В результате, таблетки или капсулы упакованы в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно, плотность листа является такой, чтобы таблетки или капсулы могли быть удалены из блистерной упаковки посредством оказывания давления руками на углубления, посредством чего в листе образуется вскрытие в месте углубления. Таблетка или капсула может затем быть удалена посредством указанного вскрытия.

[000173] Может быть необходимым предоставить памятку в наборе, например, в виде чисел возле таблеток или капсул, где числа соответствуют дням режима, в которые указанные таблетки или капсулы должны быть приняты внутрь. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на картоне, например, следующим образом: «первая неделя, понедельник, вторник, . . . и т. д. . . . вторая неделя, понедельник, вторник, . . . » и т. д. Другие вариации памяток будут очевидны. «Суточная доза» может представлять собой отдельную таблетку или капсулу или несколько пилюль или капсул, подлежащих приему в отдельно взятый день. Также суточная доза первого соединения может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может

состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно быть отражено в памятке.

ПРИМЕРЫ

[000174] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены множеством способов исходя из принципов, описанных в данном документе, и процедур синтеза, известных из уровня техники. В описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, атмосферу реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедур обработки, могут быть выбраны в качестве стандартных условий для данной реакции, если не указано иное. Специалисту в области техники органического синтеза известно, что функциональные группы, присутствующие на различных частях молекулы, должны быть совместимыми с предложенными реагентами и реакциями. Заместители, несовместимые с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и поэтому указаны альтернативные способы. Исходные материалы для данных примеров являются либо коммерчески доступными, либо их легко получить посредством стандартных способов из известных материалов.

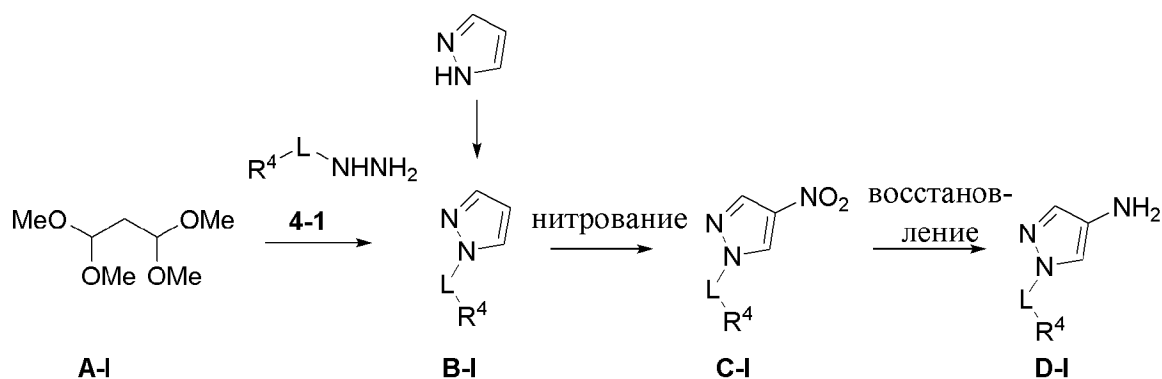
[000175] В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры, и они имеют следующие определения. «ADP» означает аденозиндифосфат, «Boc» означает трет-бутилкарбонат, «CDI» означает карбодиимидазол, «конц.» означает концентрированный, «Cs₂CO₃» означает карбонат цезия, «CuI» означает иодид меди(I), «DBU» означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, «DCC» означает N, N'-дициклогексилкарбодиимид, «DCE» означает дихлорэтан, «DCM» означает дихлорметан, «DIEA» означает N, N-диизопропилэтиламин, «DMA» означает N, N-диметилацетамид, «DMAP» означает 4-(диметиламино)пиридин, «DMF» означает N, N-диметилформамид, «dppf» означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, «DMEM» означает модифицированную по способу Дульбекко среду Игла, «DMSO» означает диметилсульфоксид, «DPPA» означает дифенилфосфорилазид, «EDC» означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, «ESI» означает ионизацию электрораспылением, «Et₂O» означает диэтиловый эфир, «EtOAc» означает этилацетат, «EtOH» означает этанол, «GST» означает глутатион-S-трансферазу, «ч.» означает час или часы, «HBTU» означает гексафторфосфат (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, «H₂» означает газообразный водород, «HCl» означает хлороводородную кислоту, «Hex» означает гексан, «H₂O» означает воду, «HOBt» означает гидроксibenзотриазол, «IC₅₀» означает половину максимальной ингибирующей концентрации, «K₂CO₃» означает карбонат калия, «K₃PO₄» означает фосфат калия, «LiMHDS» означает бис(триметилсилил)амид лития, «MeCN» означает ацетонитрил, «MeOH» означает метанол, «Me₄tBuXPhos» означает ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, «MgSO₄» означает сульфат магния, «МГц» означает мегагерц, «мин» означает минуту или минуты, «MS» означает масс-спектрометрию, «MTBE» означает метил-трет-бутиловый эфир, «NADH» означает никотинамидадениндинуклеотид, «NaNH» означает гидрид натрия, «NaHCO₃» означает

бикарбонат натрия, «Na₂SO₄» означает сульфат натрия, «NH₄Cl» означает хлорид аммония, «NaSMe» означает тиометоксид натрия, «NBS» означает N-бромсукцинимид, «ЯМР» означает ядерный магнитный резонанс, «PBS» означает фосфатно-солевой буферный раствор, «Pd/C» означает палладий на угле, «Pd₂(dba)₃» означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), «Pd(OAc)₂» означает ацетат палладия(II), «Pd(PPh₃)₄» означает тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), «преп. HPLC» означает препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию, «PyBOP» означает гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония, «к. т.» означает комнатную температуру, которая также известна как «температура окружающей среды», которая, как будет понятно, включает диапазон нормальных температур в лаборатории, составляющий 15-25°C, «насыщ.» означает насыщенный, «T₃P» означает ангидрид н-пропанфосфоновой кислоты, «TEA» означает триэтиламин, «TFA» означает трифторуксусную кислоту, «THF» означает тетрагидрофуран, «TMS» означает триметилсилил, «Tris» означает трис(гидроксиметил)аминометан, «Xantphos» означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, «X-Phos» означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил и «ZnCl₂» означает хлорид цинка.

Общая химия

[000176] Иллюстративные соединения, описанные в данном документе, являются доступными посредством общих синтетических способов, проиллюстрированных на схемах ниже, посредством путей получения промежуточных соединений и в сопутствующих примерах.

Схема 1

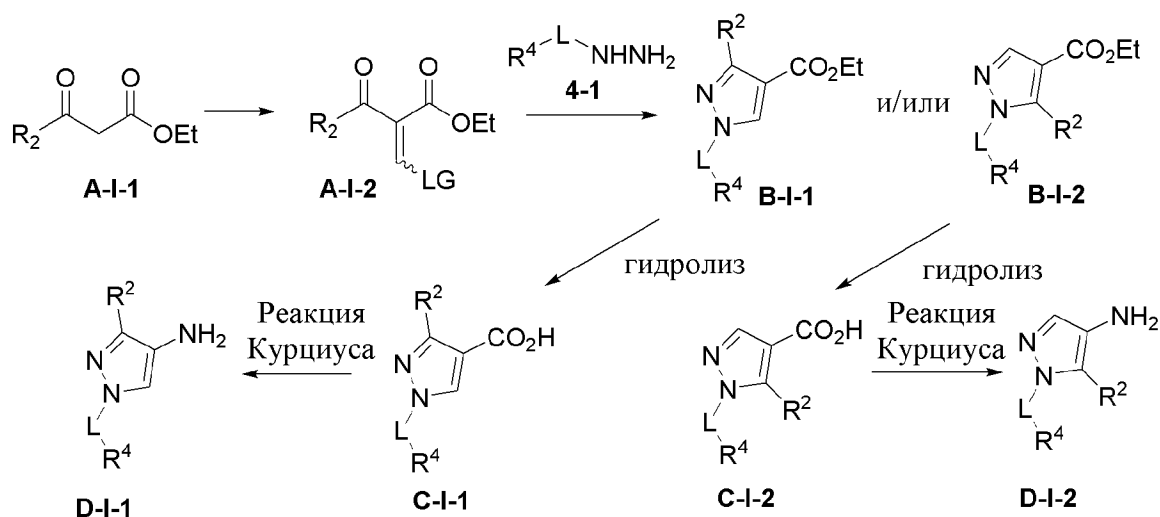


[000177] Иллюстративные способы получения пиразолов были раскрыты в WO 2006/071940 и WO 2008/1311227, содержание которых таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. Согласно схеме 1: R⁴-L-замещенные пиразоламины **D-I** получают посредством конденсации гидразинов **4-1** (легкодоступных специалистам в данной области техники) и 1,1,3,3-тетраметоксипропана **A-I** с получением R⁴-L-замещенных пиразолов **B-I**. Условия для данного преобразования включают нагревание в этанольном растворе HCl. Специалисты в данной области техники также поймут, что в некоторых вариантах осуществления R⁴-L-замещенные пиразолы **B-I**

получают посредством прямого алкилирования пиразола. В некоторых вариантах осуществления пиразолы **B-I** подвергают региоселективному нитрованию с получением нитропиразолов **C-I** с помощью стандартных условий, известных специалистам в данной области техники. Наконец, гидрогенизация нитропиразолов **C-I** с использованием катализатора гидрогенизации, такого как палладий или никель, обеспечивает получение пиразоламинов **D-I**.

[000178] На схеме 1 примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(CH_2)_m-$, где m может быть равен 0, 1, 2 или 3, и если m равняется 0, R^4 связан посредством атома C с пиразолом, если m равняется 1, R^4 связан посредством атома C с L , и если m равняется 2 или 3, R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L .

Схема 2

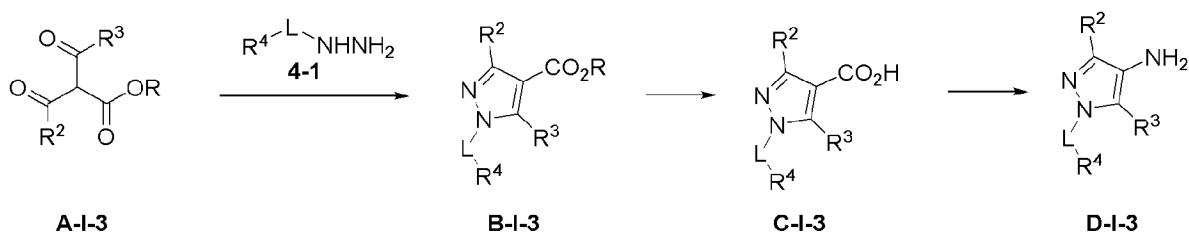


[000179] Дополнительные примеры общих пиразоламинов **D-I-1** и **D-I-2**, замещенных одним R^2 (т. е. где один R^2 не представляет собой водород) получают, как описано на схеме 2. Сложный кетозфир **A-I-1** вводят в реакцию либо с *N,N*-диметилформамиддиметилацеталем, либо с триэтилортоформиатом/ангидридом уксусной кислоты с получением соединения **A-I-2** (где LG представляет собой подходящую уходящую группу, необходимую в последующей реакции циклизации/образования пиразола). Реакция соединения **A-I-2** с гидразином **4-1** (легкодоступным специалистам в данной области техники) в присутствии кислоты обеспечивает преимущественно получение либо соединения **B-I-1**, либо его региоизомера **B-I-2**. Региохимия циклизации регулируется в условиях, знакомых специалисту в данной области техники (таких как температура и растворитель). Условия для синтеза соединения **B-I-1** (где R^2 не представляет собой водород) включают условия, где LG представляет собой OEt, осуществление синтеза происходит в протонном растворителе (таком как этанол) при низкой температуре (от -10°C

до к. т.) в присутствии кислоты. Условия для синтеза соединения **B-I-2** включают условия, где LG представляет собой NMe_2 , осуществление синтеза происходит в протонном растворителе (таком как этанол) с обратным холодильником в присутствии кислоты. В свою очередь, сложные эфиры **B-I-1** или **B-I-2** превращаются в соответствующие кислоты **C-I-1** или **C-I-2** с применением стандартных условий, известных специалистам в данной области техники. Либо **C-I-1**, либо **C-I-2** превращается в соответствующие амины **D-I-1** или **D-I-2** посредством перегруппировки *Курциуса*.

[000180] На схеме 2 примеры LG включают OMe, OEt и $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, примеры R^2 включают алкил и циклоалкил, где алкил и циклоалкил могут быть необязательно фторированы, примеры R^4 включают гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(\text{CH}_2)_m-$, где m может быть равен 0, 1, 2 или 3, и если m равняется 0, R^4 связан посредством атома C с пиразолом, если m равняется 1, R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

Схема 3

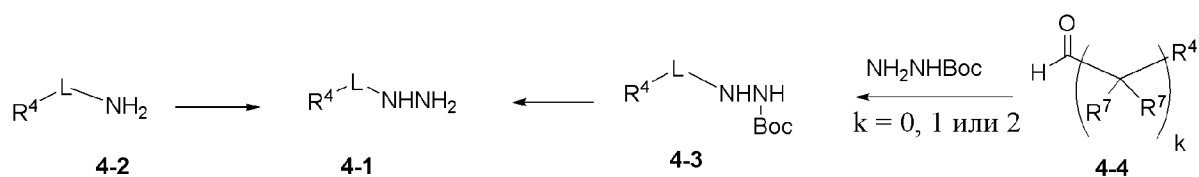


[000181] Аналогично схеме 2 на схеме 3 проиллюстрировано общее получение аминов **D-I-3**. Пиразольные сложные эфиры **B-I-3** получают посредством реакции гидразинов **4-1** (легкодоступных специалистам в данной области техники) с промежуточными соединениями **A-I-3**. В некоторых вариантах осуществления фрагменты R^2 и R^3 независимо варьируются так, что R^3 является идентичным R^2 или отличается от него. Сложные эфиры **B-I-3** превращаются в соответствующие кислоты **C-I-3** с применением стандартных условий, известных специалистам в данной области техники. Кислоты **C-I-3** превращаются в амины **D-I-3** в стандартных условиях перегруппировки *Курциуса*, известных специалистам в данной области техники.

[000182] На схеме 3 примеры R^2 и R^3 могут независимо включать алкил и циклоалкил, где алкил и циклоалкил могут быть необязательно фторированы, примеры R^4 включают гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(\text{CH}_2)_m-$, где m может быть равным 0, 1, 2 или 3, и если m равняется 0, R^4 связан посредством атома C с пиразолом, если m равняется 1, R^4 связан посредством атома C с L,

и если m равняется 2 или 3, R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

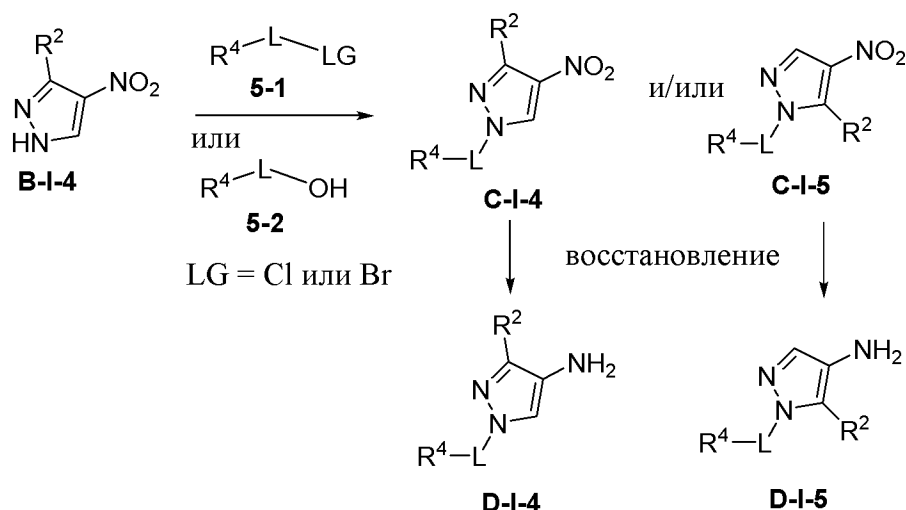
Схема 4



[000183] В некоторых вариантах осуществления гидразины **4-1**, которые коммерчески не доступны, легко получить двумя способами, показанными на схеме 4. Один способ включает диазотирование аминов **4-2** с последующим восстановлением с применением условий, известных специалистам в данной области техники, например, посредством обработки с помощью $Sn(II)Cl_2$ в присутствии источника протонов. Альтернативно гидразины **4-1** можно получать из соответствующих N-трет-бутоксикарбонилгидразинов **4-3** посредством катализируемого кислотой удаления трет-бутоксикарбонильной группы. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления превращение карбаматов **4-3** в гидразины **4-1** также выполняют *in situ* в пределах последовательности реакций. Таким образом, карбаматы **4-3** являются заменителями гидразинов **4-1** на всех схемах, на которых гидразины **4-1** обычно применяются в присутствии кислоты. N-трет-бутоксикарбонилгидразины **4-3** могут быть получены путем восстановительного аминирования с использованием коммерчески доступных альдегидов или кетонов **4-4** и трет-бутил-гидразинкарбоксилата.

[000184] На схеме 4 примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(C(R^{10}))_m-$, где пример R^{10} представляет собой H, и где m может быть равен 0, 1, 2 или 3, и если m равняется 0, R^4 связан посредством атома C с азотом, если m равняется 1, R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

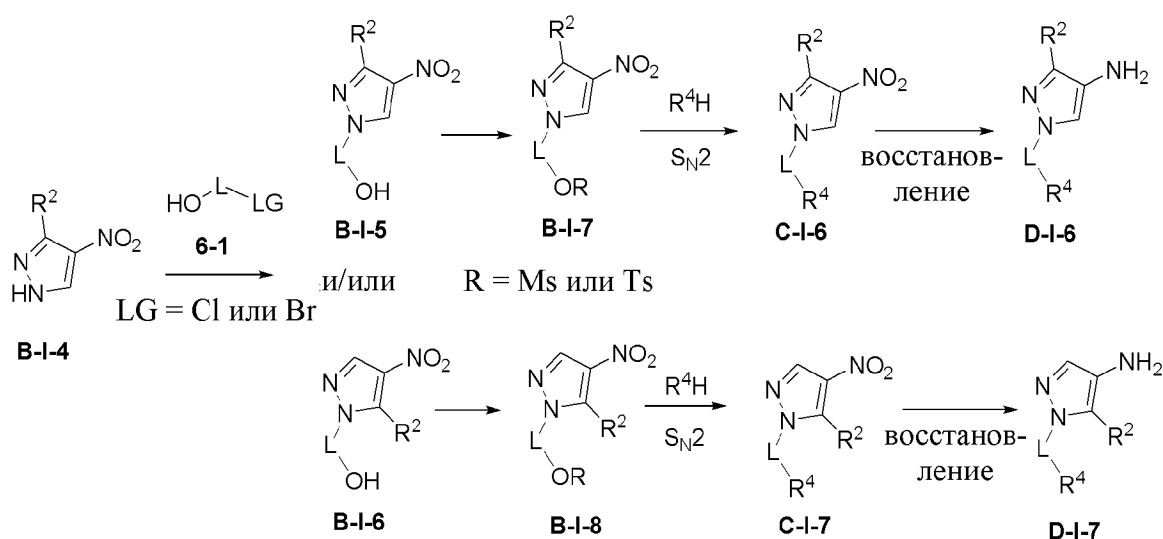
Схема 5



[000185] В некоторых вариантах осуществления общие пиразоламины **D-I-4** или **D-I-5** получают двумя способами, показанными на схеме 5. На данной схеме показаны примеры $\text{R}^4\text{-L}$ -связанного **5-1** или **5-2**. Один способ включает алкилирование соединения **B-I-4** (легкодоступного специалистам в данной области техники) с использованием коммерчески доступного соединения **5-1** с получением нитропиразолов **C-I-4** и/или **C-I-5** в присутствии основания (например, карбоната калия, карбоната цезия или гидрида натрия) и полярного апротонного растворителя (диметилсульфоксида, диметилформамида, тетрагидрофурана или т. п.) при значениях температуры в диапазоне от температуры окружающей среды до 150°C. Альтернативное получение **D-I-4** или **D-I-5** включает реакцию *Мицунобу* соединения **B-I-4** с коммерчески доступным соединением **5-2** с получением нитропиразолов **C-I-4** и **C-I-5**. При получении в виде смеси специалист в данной области техники понимает, что соединения **C-I-4** и **C-I-5** разделяют посредством очистки с помощью SFC, кристаллизации или хроматографии. Наконец, восстановление нитропиразолов **C-I-4** и **C-I-5** в присутствии катализатора гидрогенизации, такого как палладий или никель, или в условиях мягкого восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение пиразоламинов **D-I-4** и **D-I-5**.

[000186] На схеме 5 примеры LG включают Cl и Br, примеры R^2 включают алкил, циклоалкил, алкокси, галоген и CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, примеры R^4 включают гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, $\text{C(O)NR}^6\text{R}^9$ и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой H или алкильную группу, примеры L включают $-(\text{CH}_2)_m-$, где m может быть равен 0, 1, 2 или 3, и если m равняется 0, R^4 связан посредством атома C с пиразолом, если m равняется 1, R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

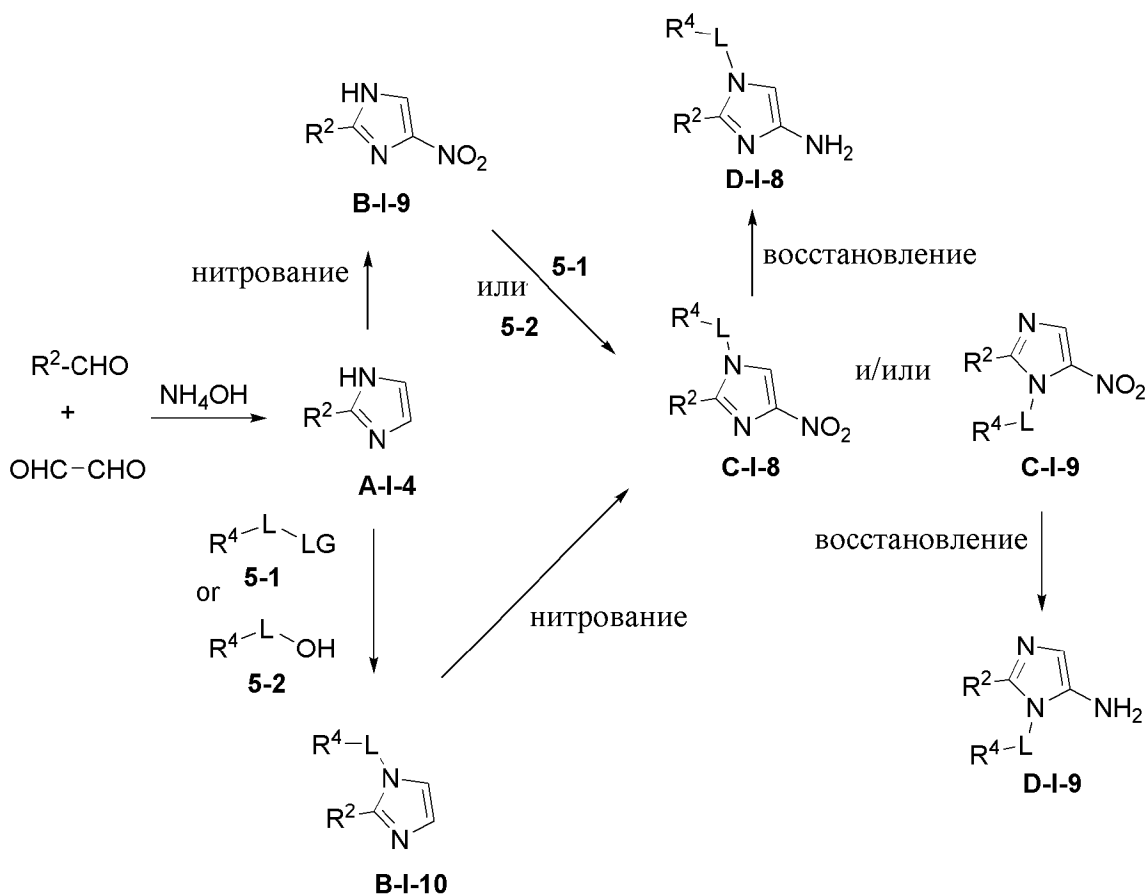
Схема 6



[000187] В некоторых вариантах осуществления общие пиразоламины **D-I-6** и **D-I-7** получают, как показано на схеме 6. На данной схеме показаны примеры R^4 -L-связанного **6-1**. Алкилирование соединения **B-I-4** (легкодоступного специалистам в данной области техники) с использованием соединения **6-1** обеспечивает получение смеси нитропиразолов **B-I-5** и **B-I-6**. Такие два изомера **B-I-5** и **B-I-6** разделяют посредством очистки с помощью SFC, кристаллизации или хроматографии. Каждый изомер **B-I-5** или **B-I-6** активируют с применением MsCl или TsCl с получением соответственно **B-I-7** или **B-I-8** (R представляет собой Ms или Ts). Замена OM или OT аминами R^4 -H обеспечивает получение соединений **C-I-6** или **C-I-7** соответственно. Наконец, восстановление нитропиразолов **C-I-6** или **C-I-7** в присутствии катализатора гидрогенизации, такого как палладий, никель, или в условиях мягкого восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение пиразоламинов **D-I-6** или **D-I-7**.

[000188] На схеме 6 примеры LG включают Cl и Br, примеры R включают мезилат и тозилат, примеры R^2 включают алкил, циклоалкил, алкокси, галоген и CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(CH_2)_m-$, где m равняется 2 или 3, и R^4 связан посредством атома N.

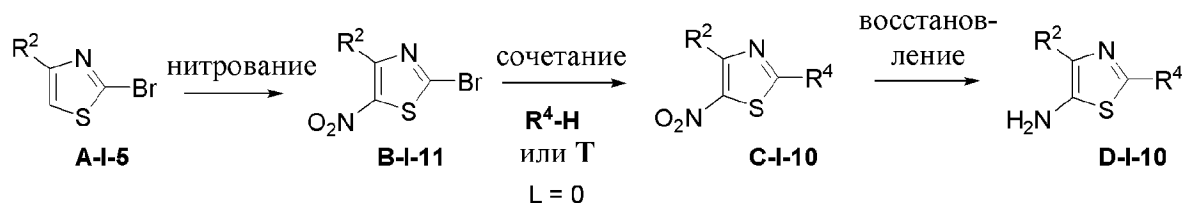
Схема 7



[000189] На схеме 7 проиллюстрирован синтез общего амина **D-I-8** и **D-I-9**. Таким образом, конденсация коммерчески доступных альдегидов с глиоксалем в присутствии гидроксида аммония обеспечивает получение R^2 -замещенных имидазолов **A-I-4**. На данной схеме показаны примеры $\text{R}^4\text{-L}$ -связанного **5-1** или **5-2**. Нитрование имидазолов **A-I-4** посредством применения условий, известных специалистам в данной области техники (например, с использованием азотной кислоты/концентрированной серной кислоты при значениях температуры, находящихся в диапазоне от 0°C до 100°C), обеспечивает получение нитроимидазолов **B-I-9**. Соединение **B-I-9** превращают в смесь **C-I-8** и **C-I-9** посредством алкилирования (**5-1**) или реакции Мицунобу (**5-2**). В некоторых вариантах осуществления замещенные нитроимидазолы **C-I-8** и **C-I-9** получают посредством либо алкилирования (**5-1**), либо реакции Мицунобу (**5-2**) из **A-I-4** с получением соединения **B-I-10**. Последующее нитрование соединения **B-I-10** затем обеспечивает получение соединений **C-I-8** и **C-I-9**. Такие два региоизомера **C-I-8** и **C-I-9** могут быть разделены посредством очистки с помощью SFC, кристаллизации или хроматографии. Восстановление каждого нитроимидазола **C-I-6** и **C-I-7** в присутствии катализатора гидрогенизации, такого как палладий или никель, или в условиях мягкого восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение соответствующих имидазоламинов **D-I-8** и **D-I-9** соответственно.

[000190] На схеме 7 примеры LG включают Cl и Br, примеры R^2 включают алкил и циклоалкил, где алкил и циклоалкил могут быть необязательно фторированы, примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(CH_2)_m-$, где m может быть равен 2 или 3, L связан посредством атома N с имидазольным кольцом.

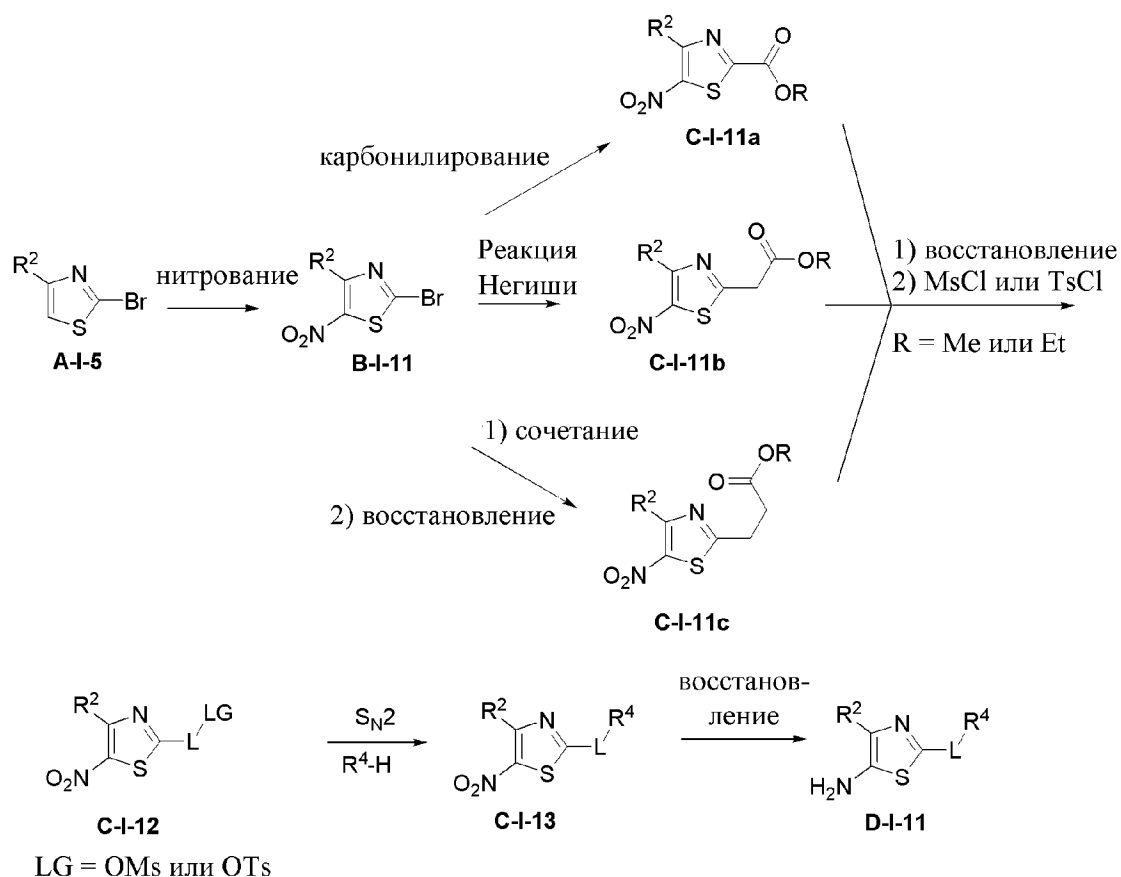
Схема 8



[000191] Как проиллюстрировано на схеме 8, в некоторых вариантах осуществления замещенные тиазоламины **D-I-10** могут быть получены из соответствующим образом замещенных тиазолов **A-I-5** (легкодоступных специалистам в данной области техники). Данный способ был описан в документе WO2006072436, содержание которого таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. Нитрование бромотиазолов **A-I-5** с применением дымящей азотной кислоты или азотной кислоты с серной кислотой обеспечивает получение бромонитротиазолов **B-I-11**. Функциональная группа в виде брома на **B-I-11** может быть замещена различными аминами R^4-H с применением условий, известных специалистам в данной области техники, таких как реакции Бухвальда, Ульмана или реакции нуклеофильного ароматического замещения, в присутствии TEA или K_2CO_3 с получением соединения **C-I-10**, где R^4 связан посредством атома N. Реакцию Сузуки соединения **B-I-11** с коммерчески доступными или синтетическими боронатами **T**, в том числе без ограничения другими солями бора (см. схему 16), применяют для получения соединения **C-I-10**, где R^4 связан посредством атома C. Наконец, восстановление соединения **C-I-10** в присутствии катализатора гидрогенизации, такого как палладий или никель, или в условиях мягкого восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение соответствующих тиазоламинов **D-I-10**.

[000192] На схеме 8 примеры R^2 включают алкил, циклоалкил, алкокси, галоген и CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы и примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу.

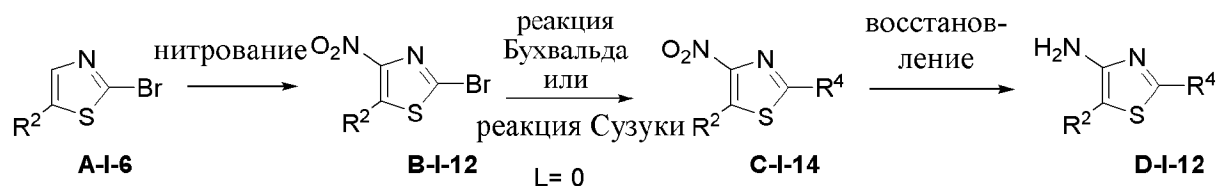
Схема 9



[000193] Как проиллюстрировано на схеме 9, в некоторых вариантах осуществления замещенные тиазоламины **D-I-11** могут быть получены из соответствующим образом замещенных тиазолов **A-I-5** (легкодоступных специалистам в данной области техники). Данный способ был описан в WO2009158373, WO2016135163 и WO2011075515, содержание которых таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. Нитрование бромотиазолов **A-I-5** с применением дымящей азотной кислоты или азотной кислоты с серной кислотой обеспечивает получение бромонитротиазолов **B-I-11**. Функциональная группа в виде брома на **B-I-11** может быть замещена синтонами различных линкеров (L) с применением условий, известных специалистам в данной области техники, таких как карбонилирование (**C-I-11a**), реакция сочетания Негиши (цинкопосредованные условия сочетания (**C-I-11b**)), Соногашеры или Хека с последующим соответствующим восстановлением с получением соединения **C-I-11c**, связанного посредством С-С. Соединения **C-I-11a**, **C-I-11b** и **C-I-11c** могут быть восстановлены до первичных спиртов с последующим мезилированием или тозилрованием с образованием соединения **C-I-12**. Нуклеофильное замещение соединения **C-I-12** с использованием различных нуклеофилов R^4-H обеспечивает получение **C-I-13**. Наконец, восстановление соединения **C-I-13** в присутствии катализатора гидрогенизации, такого как палладий или никель, или в мягких условиях восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение соответствующих тиазоламинов **D-I-11**.

[000194] На схеме 9 примеры LG включают OT и OM примеры R включают метил и этил, примеры R^2 включают алкил, циклоалкил, алкокси, галоген и CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, и примеры L включают $-(CH_2)_m-$, где m может быть равен 1, 2 или 3.

Схема 10



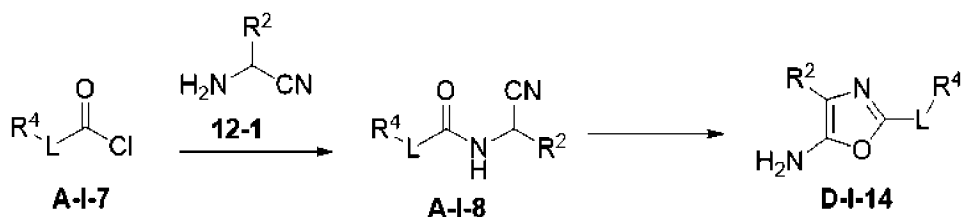
[000195] В подобной последовательности реакций, как показано на схеме 10, бромотиазолы **A-I-6** (легкодоступны специалистам в данной области техники) обеспечивают получение тиазоламинов **D-I-12**, как показано на схеме 10 (Science of Synthesis, 627, 2002).

[000196] На схеме 10 примеры R^2 могут представлять собой алкил, циклоалкил, алкокси, галоген или CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, и примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу.

условиях восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение соответствующих тиазоламинов **D-I-13**.

[000198] На схеме 11 примеры LG включают ОТ и ОМ примеры R включают метил и этил, примеры R² включают алкил, циклоалкил, алкокси, галоген и CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, примеры R⁴ включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR⁶R⁹, где каждый из R⁶ и R⁹ может независимо представлять собой алкильную группу, и примеры L включают -(CH₂)_m-, где m может быть равен 1, 2 или 3.

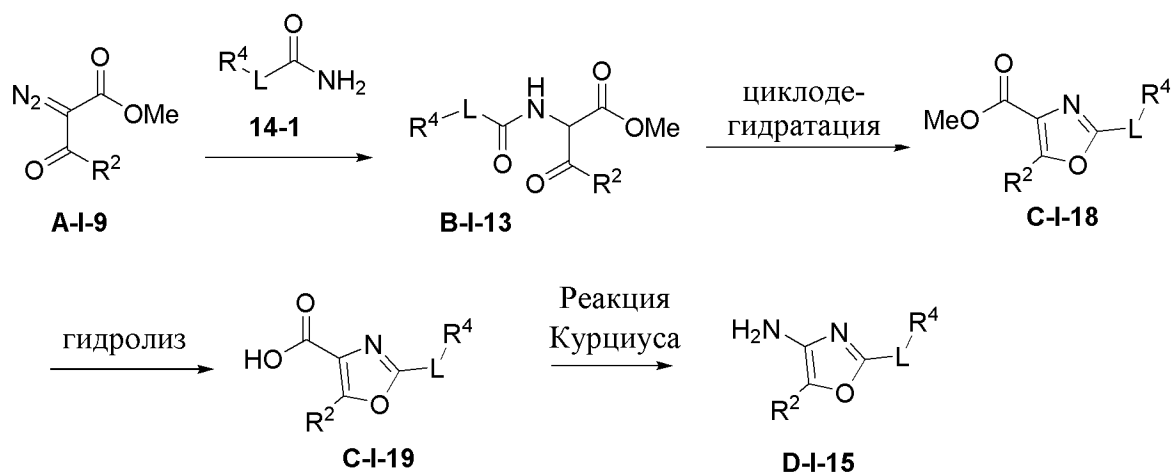
Схема 12



[000199] На схеме 12 описан синтез замещенных оксазолов **D-I-14**, как описано в документе WO2014078378, содержание которого таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. Разные хлорангидриды **A-I-7** вступают в реакцию с R²-замещенными аминокислотами **12-1** (легкодоступными специалистам в данной области техники) с обеспечением получения **A-I-8**. Соединение **A-I-8** превращается в оксазоламины **D-I-14** в кислотных условиях, таких как применение уксусной кислоты, серной кислоты или хлористоводородной кислоты.

[000200] На схеме 12 примеры R² включают алкил и циклоалкил, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, и примеры R⁴ включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR⁶R⁹, где каждый из R⁶ и R⁹ может независимо представлять собой алкильную группу, и примеры L включают -(CH₂)_m-, где m может быть равен 0, 1, 2 или 3.

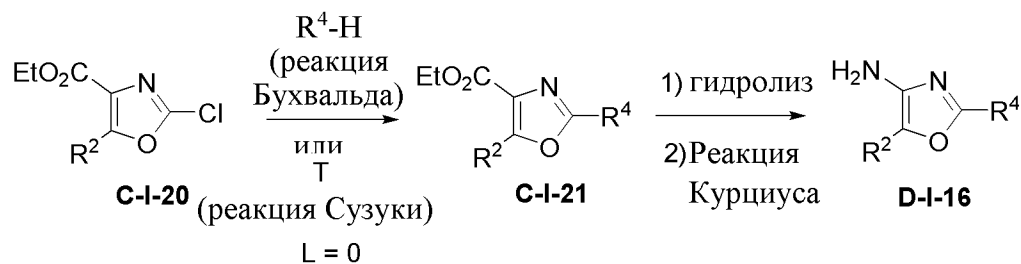
Схема 13



[000201] Как показано на схеме 13, некоторые замещенные оксазолы могут быть получены из сложных эфиров **A-I-9** 2-диазо-3-оксозамещенных карбоновых кислот, как указано в Synlett, 1996, 1171, содержание которого таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. Сложные диазоэфиры **A-I-9** при обработке первичными амидами **14-1** (легкодоступными специалистам в данной области техники) в условиях катализируемого Rh сочетания обеспечивают получение амидов **B-I-13**. Промежуточные соединения **B-I-13** обеспечивают получение сложных оксазолэфиров **C-I-18** в условиях циклодегидратации с применением дегидратирующего реагента (например, POCl₃, T₃P или реагента Бургесса). Гидролиз сложных оксазолэфиров **C-I-18** обеспечивает получение карбоновых кислот **C-I-19**, которые превращаются в оксазоламины **D-I-15** в условиях перегруппировки Курциуса с применением азиды натрия или DPPA.

[000202] На схеме 13 примеры R² включают алкил, циклоалкил и алкокси, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, и примеры R⁴ включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR⁶R⁹, где каждый из R⁶ и R⁹ может независимо представлять собой алкильную группу, и примеры L включают -(CH₂)_m-, где m может быть равен 0, 1, 2 или 3.

Схема 14

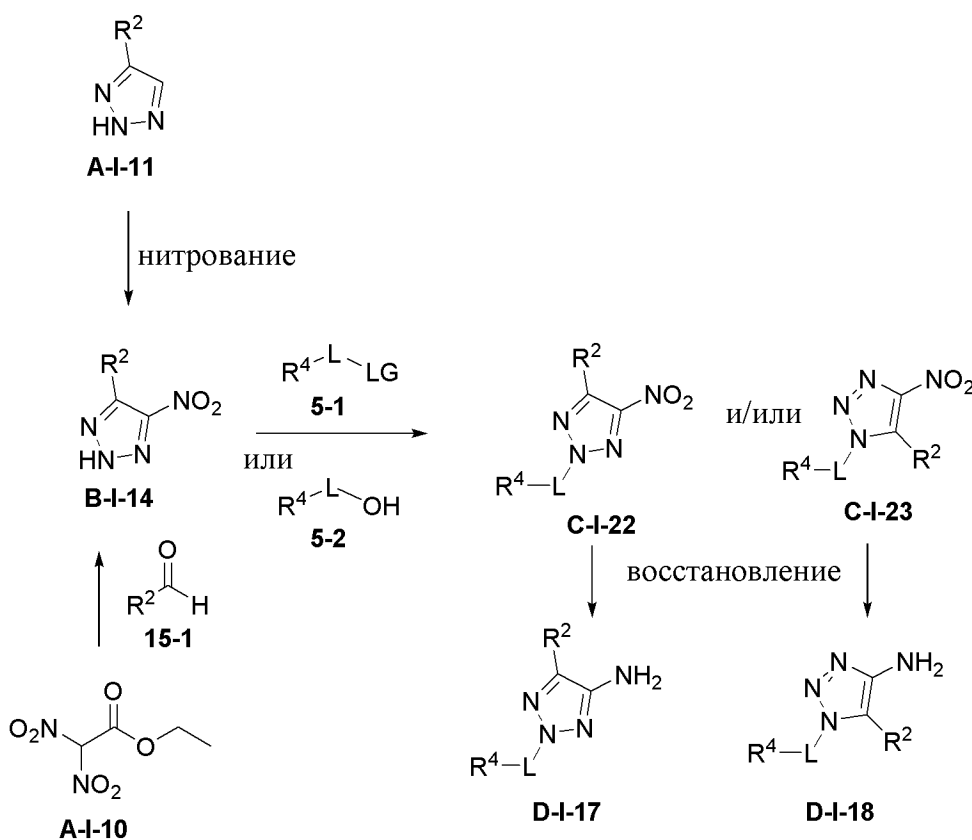


[000203] Как показано на схеме 14, в других вариантах осуществления оксазоламины **D-I-16** могут быть получены из 2-галогеноксазолов **C-I-20**, как описано в документе WO2012033195, содержание которого таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. Реакция соединения **C-I-20** с разными аминами R⁴-H в условиях сочетания Бухвальда обеспечивает получение 2-аминоалкилзамещенных оксазолов **C-I-21**, где R⁴ связан посредством атома N. Реакцию Сузуки соединения **C-I-20** с коммерчески доступными или синтетическими боронатами T, в том числе без ограничения другими солями бора (см. схему 16), применяют для получения соединения **C-I-21**, где R⁴ связан посредством атома C. Гидролиз сложных оксазолэфиров **C-I-21** обеспечивает карбоновые кислоты, которые могут быть превращены в оксазоламины **D-I-16** в условиях перегруппировки Курциуса с применением азиды натрия или DPPA.

[000204] На схеме 15 примеры R² могут представлять собой алкил, циклоалкил или алкокси, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы, и примеры R⁴ включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR⁶R⁹, где

каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу.

Схема 15

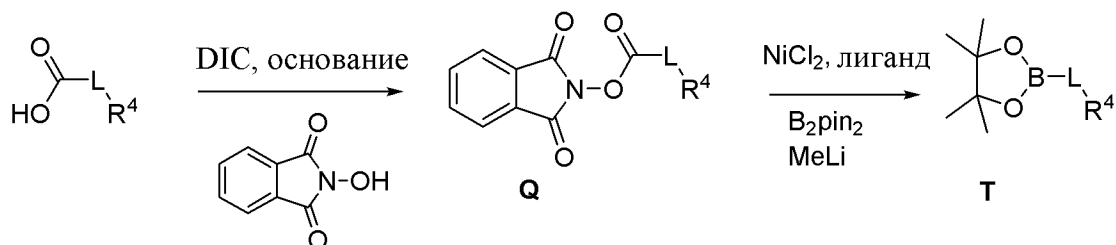


[000205] В некоторых вариантах осуществления общие триазоламины **D-I-17** и **D-I-18** получают, как показано на схеме 15. На данной схеме показаны примеры R^4-L -связанного **5-1** или **5-2**. Триазолы **B-I-14** получают из сложных динитроэфиров **A-I-10** посредством реакции с альдегидами **15-1** (легкодоступными специалистам в данной области техники) с применением процедуры, описанной в Asian J. of Chem, 2014, 26, 4744 and Hanneng Cailliao, 2008, 16, 49, содержание которого таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте. В качестве альтернативы соединение **B-I-14** может быть получено посредством нитрования соединения **A-I-11**. Соединение **B-I-14** превращают в смесь **C-I-22** и **C-I-23** посредством алкилирования (**5-1**) или реакции Мицунобу (**5-2**). Такие два региоизомера **C-I-22** и **C-I-23** могут быть разделены посредством очистки с помощью SFC, кристаллизации или хроматографии. Восстановление нитротриазолов **C-I-22** или **C-I-23** в присутствии катализатора гидрогенизации, такого как палладий или никель, или в условиях мягкого восстановления, например с применением цинка или железа с хлоридом аммония, обеспечивает получение соответствующих триазоламинов **D-I-17** и **D-I-18** соответственно.

[000206] На схеме 15 примерами R^2 может быть алкил, циклоалкил, алкокси, галоген или CN, где алкил, циклоалкил или алкокси могут быть необязательно фторированы,

примеры R^4 включают гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и NR^6R^9 , где каждый из R^6 и R^9 может независимо представлять собой алкильную группу, примеры L включают $-(CH_2)_m-$, где m может быть равен 2 или 3.

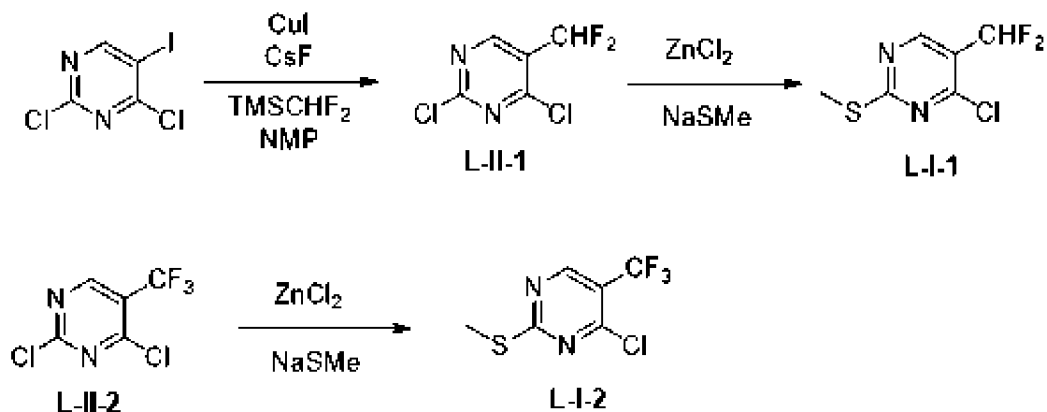
Схема 16



[000207] На схеме 16 проиллюстрировано общее получение бороновой кислоты/сложного эфира **T** бороновой кислоты, которые не являются коммерчески доступными. Данные соединения могут быть легко получены из замещенных карбоновых кислот. Карбоновые кислоты могут быть активированы с помощью 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона в присутствии реагента для реакции сочетания (например, DCI или $Et_3N/HATU$) с получением соединения **Q**. Промежуточные соединения **Q** превращают в сложный эфир **T** бороновой кислоты посредством катализируемого никелем декарбоксилирующего боририрования с комплексом $[B_2pin_2Me]Li$, который предварительно смешивают с метиллитием и B_2pin_2 (Science, 2107, 356, 1045 и JACS, 2016, 138, 2174), содержание которых таким образом включено посредством ссылки во всей своей полноте.

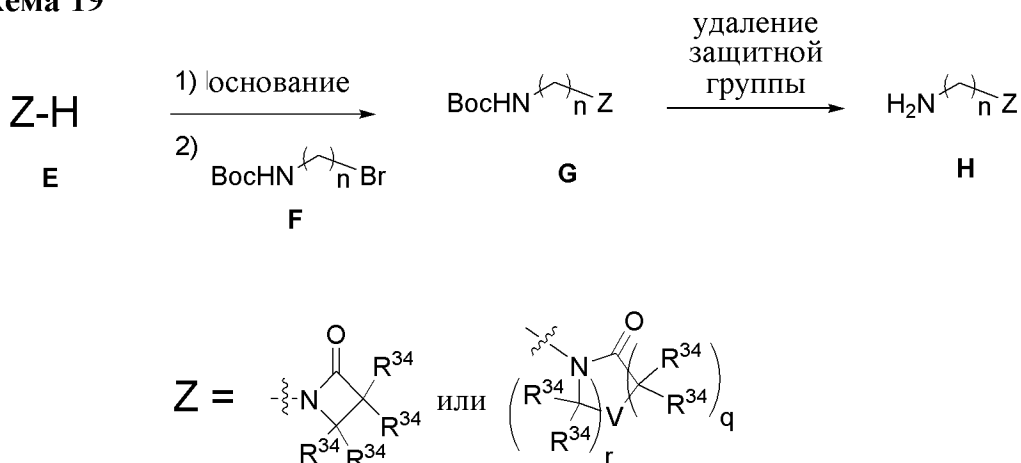
[000208] На схеме 16 примеры R^4 включают алкил, циклоалкил и гетероциклил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и примеры L включают $-(CH_2)_m-$, где m может быть равен 0, 1, 2 или 3, и если m равняется 0, R^4 связан посредством атома C с боронатным сложным эфиром, если m равняется 1, то R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, то R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

Схема 17



[000209] На схеме 17 проиллюстрировано общее получение соединений **L-I-1** и **L-I-2**. Коммерчески доступный 2,4-дихлор-5-йодпиримидин вступает в реакцию с $TMSCHF_2$ в

Схема 19

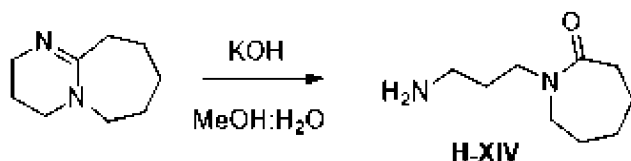


[000211] На схеме 19 проиллюстрировано общее получение промежуточных соединений **Н (I-XIII)** с применением широко известного способа. Обработка коммерчески доступного лактама/циклического карбамата/оксолактама/циклической

мочевины/диазепанонов **E** (Z-H) с помощью Вос-защищенного (трет-бутоксикарбонильная группа) бромсодержащего соединения **F** в присутствии основания, например, гидрида натрия или трет-бутоксид калия, обеспечивает получение соединения **G**. Вос-группа в соединении **G** представляет собой защитную группу, которую удаляют при воздействии кислоты, например HCl или TFA. Соединения от H-I до H-XIII получают посредством данного способа.

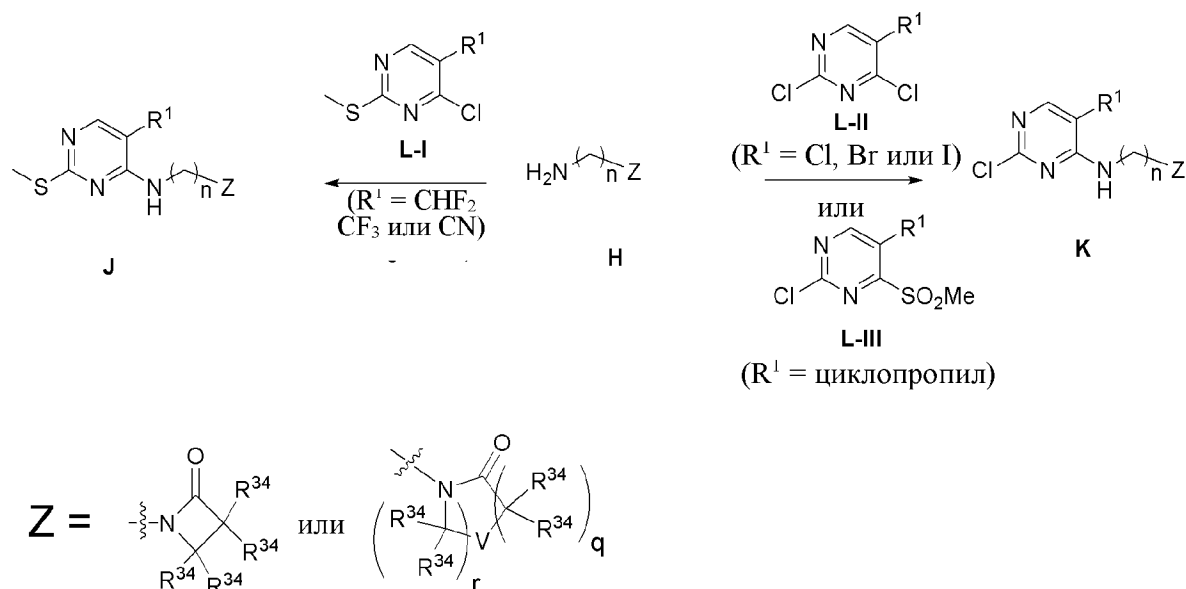
[000212] На схеме 19: q может быть равен 0, 1, 2 или 3, r может быть равен 2, 3 или 4, V может представлять собой C(R³⁴)₂, O или NR⁶, где R⁶ представляет собой алкил, n может быть равен 2, 3 или 4, каждый R³⁴ независимо может представлять собой H, C₁-C₆алкил, или два R³⁴ могут быть взяты вместе с образованием циклоалкила.

Схема 20



[000213] В другом варианте осуществления лактам **H-XIV** может быть получен из DBU посредством одностадийного способа, как проиллюстрировано на схеме 20. DBU подвергают гидролизу с помощью гидроксида калия в растворе метанола и воды при температуре окружающей среды с получением соединения **H-XIV**.

Схема 21

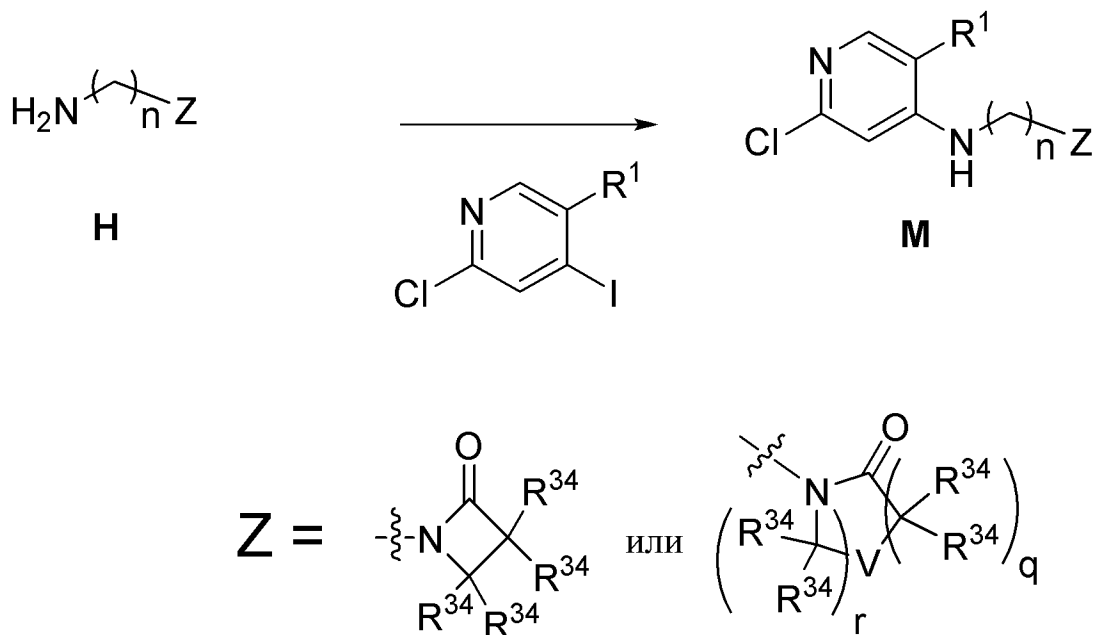


[000214] На схеме 21 проиллюстрировано общее получение ключевых промежуточных соединений **J** и **K**. Ключевые промежуточные соединения **J** могут быть получены из соединения **H** (свободное основание или HCl-соль) и метилтиопиримидина **L-I** в присутствии органического основания (например, триэтиламина или DIEA) с необязательным нагреванием с получением ключевых промежуточных соединений **J**. Аналогично ключевые промежуточные соединения **K** могут быть получены из соединения

Н с L-II или L-III.

[000215] На схеме 21: q может быть равен 0, 1, 2 или 3, r может быть равен 2, 3 или 4, V может представлять собой $C(R^{34})_2$, O или NR^6 , где R^6 представляет собой алкил, n может быть равен 2, 3 или 4, каждый R^{34} независимо может представлять собой H, C_1 - C_6 алкил, или два R^{34} могут быть взяты вместе с образованием циклоалкильной группы.

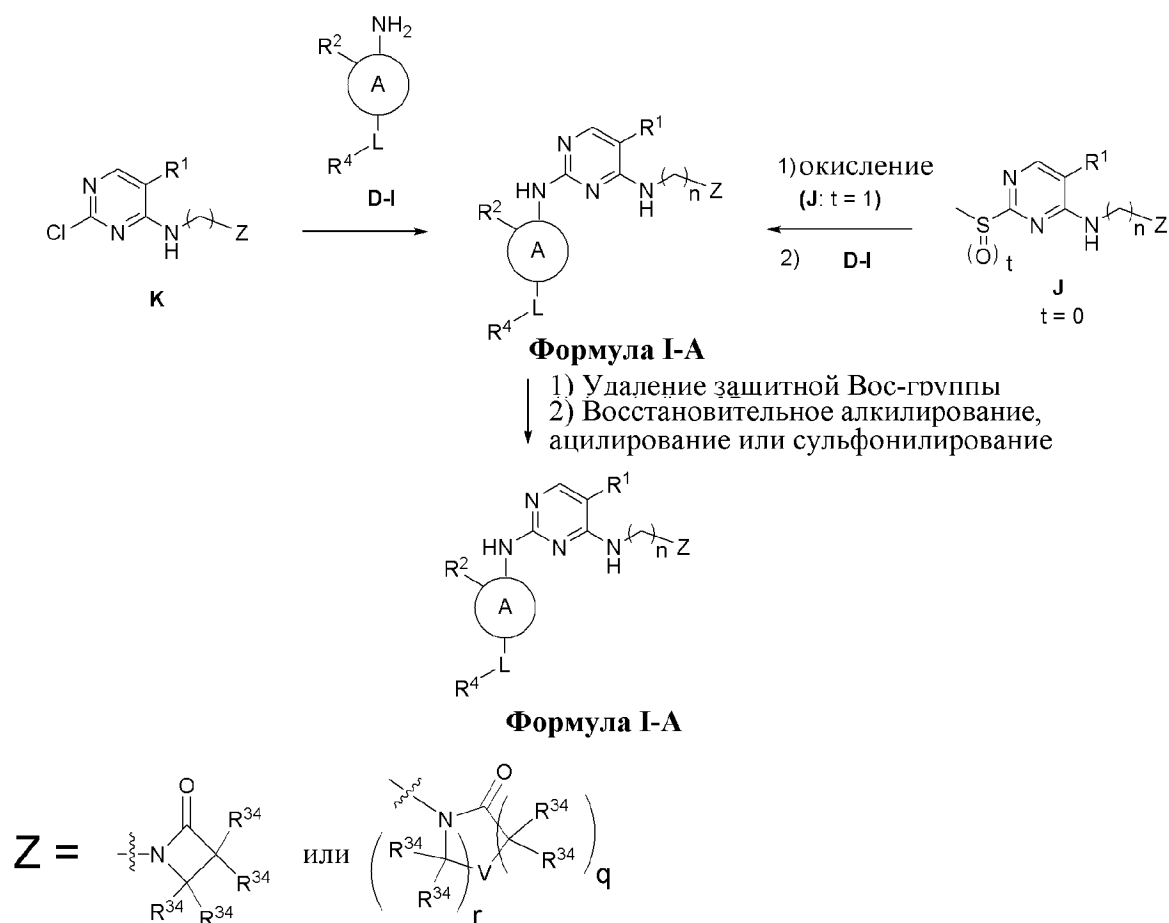
Схема 22



[000216] На схеме 22 проиллюстрировано общее получение ключевых пиридиновых промежуточных соединений **М**. Обработка соединения **Н** коммерчески доступными хлорйодпиридинами в условиях сочетания по Бухвальду-Хартвигу (Cs_2CO_3 , Xantphos и $Pd(OAc)_2$), проводимая в апротонном растворителе (например, DME, DMF, DMSO или NMP) при значениях температуры, находящихся в диапазоне от температуры окружающей среды до $140^\circ C$, обеспечивает получение ключевых промежуточных соединений **М**.

[000217] На схеме 22: R^1 может представлять собой Br, Cl, алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, или циклоалкил, q может быть равен 0, 1, 2 или 3, r может быть равен 2, 3 или 4, V может представлять собой $C(R^{34})_2$, O или NR^6 , где R^6 представляет собой алкил, n может быть равен 2, 3 или 4, каждый R^{34} независимо может представлять собой H, C_1 - C_6 алкил, или два R^{34} могут быть взяты вместе с образованием циклоалкила.

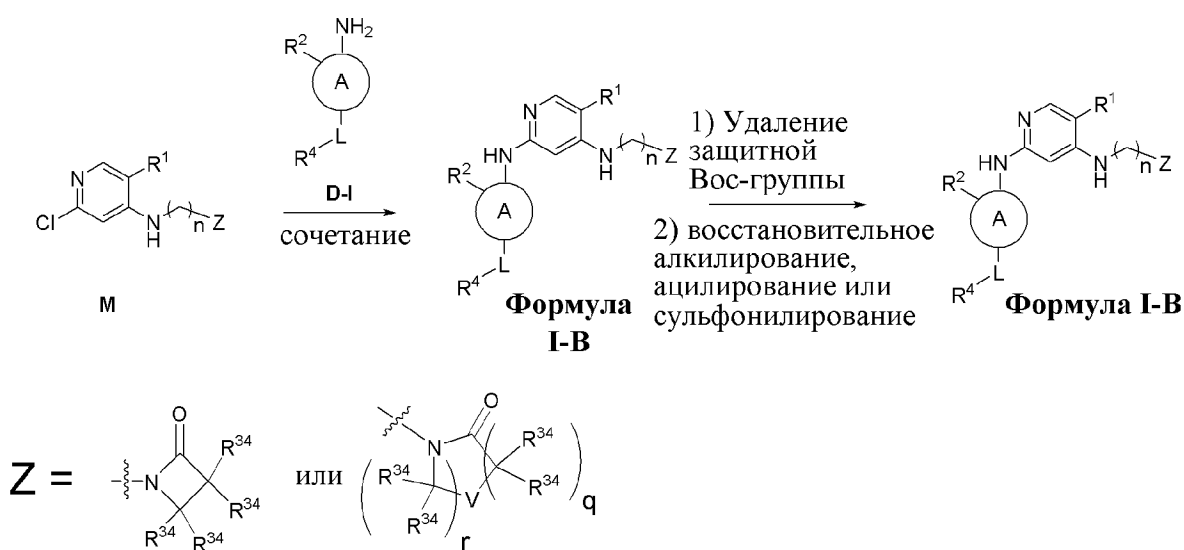
Схема 23



[000218] На схеме 23 проиллюстрированы общие способы получения соединений формулы **I-A** из замещенного соединения **D-I**. Получение соединения формулы **I-A** может быть выполнено из ключевых промежуточных соединений **K** и **J**. Реакцию нуклеофильного замещения соединения **K** аминами формулы **D-I** проводят, как правило, в полярном растворителе при значениях температурах, находящихся в диапазоне от температуры окружающей среды до 150°C, в некоторых вариантах осуществления с использованием микроволнового нагрева, необязательно в присутствии кислоты, например, 4 н. HCl в 1,4-диоксане с получением соединений формулы **I-A**. Соединения формулы **D-I**, которые не являются коммерчески доступными, могут быть легко получены (см. схемы 1-16). Альтернативный общий синтез соединений формулы **II** выполняют посредством двухстадийного способа: сначала путем превращения соединения **J** ($t=0$) в сульфоксид **J** ($t=1$) посредством окисления с применением разных окислителей, таких как mCPBA. Сульфоксиды вступают в реакцию с аминами **D-I** посредством реакции нуклеофильного замещения, как правило, выполняемой в полярном растворителе при значениях температуры, находящихся в диапазоне от температуры окружающей среды до 150°C, в некоторых вариантах осуществления с использованием микроволнового нагрева, необязательно в присутствии кислоты, например, 4 н. HCl в 1,4-диоксане или pTSA, с получением соединений формулы **I-A**. В случае, если соединение формулы **I-A** содержит

защитную группу, такую как Вос-группа, данная защитная группа может быть удалена в кислотных условиях с получением соединения формулы **I-A** (свободный амин или соль). Дополнительная обработка соединения формулы **I-A** (свободное основание или соль) цианоборогидридом натрия или триацетоксиборогидридом натрия и альдегидом или кетоном в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в полярных растворителях, таких как MeOH (условия восстановительного аминирования), приводит к получению N-замещенного соединения формулы **I-A**. Для ацилирования и сульфонилирования, свободный амин (или соль) может быть обработан коммерчески доступным ацилхлоридом или сульфонилхлоридом с получением N-замещенного соединения формулы **I-A**.

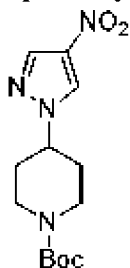
Схема 24



[000219] На схеме 24 проиллюстрировано общее получение соединений формулы **I-B**. Получение соединений формулы **I-B** может быть выполнено посредством реакции сочетания Бухвальда-Хартвига между соединениями **D-I** и **M**. Множество аминов **D-I**, которые коммерчески не доступны, могут быть легко получены (см. схемы 1-16). Подобным образом, как показано на схеме 24, восстановительное алкилирование, ацилирование и сульфонилирование могут быть выполнены с получением соединения формулы **I-B** после удаления защитной группы из соединения формулы **I-B**, которое содержит защитную группу, такую как Вос-группа.

Общий способ А: реакция Мицунобу:

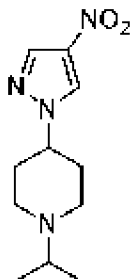
промежуточное соединение C1



[000220] Обработывали раствор трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (29 г, 146 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразола (15 г, 132 ммоль) в сухом THF (300 мл) трифенилфосфином (52 г, 199 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (40 мл, 199 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток гасили водой (200 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH/DCM, 10 CV) с получением трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (8,0 г, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 3,97-4,10 (m, 2H), 2,89 (brs, 2H), 2,02 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ESI) масса/заряд: 297,4 (M+H⁺).

Общий способ В: удаление Вос-защитной группы и восстановительное аминирование:

промежуточное соединение С4

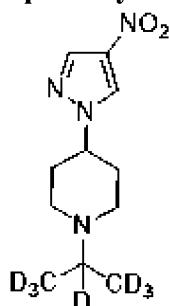


[000221] (А) Обработывали раствор трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (17 г, 57 ммоль) в DCM (90 мл) с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (90 мл) при 0°C и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали с Et₂O (100 мл), после чего с пентаном (100 мл). Твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с получением 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидина гидрохлорида (12,5 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд: 197,34 (M+H⁺)

[000222] (В) Обработывали раствор 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидина гидрохлорида (12,5 г, 54 ммоль) в MeOH (250 мл) при 0°C ацетоном (24 г, 323 ммоль). Реакционную смесь непрерывно перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и затем добавляли порциями цианоборогидрид натрия (22 г, 323 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток обрабатывали насыщ. раствором NaHCO₃ (100 мл). Раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-изопропил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (11,5 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H),

8,27 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,4 Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд: 239,3 ($M+H^+$).

Общий способ С: удаление защитной Вос-группы и алкилирование:
промежуточное соединение С7



[000223] (А) Обрабатывали раствор трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (17 г, 57 ммоль) в DCM (90 мл) с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (90 мл) при 0°C и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали с Et₂O (100 мл), после чего с пентаном (100 мл). Твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с получением 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидина гидрохлорида (12,5 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд: 197,34 ($M+H^+$).

[000224] (В) Нагревали смесь 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидина гидрохлорида (0,24 г, 0,96 ммоль), 2-йодпропан-1,1,1,2,3,3,3-d₇ (0,22 г, 1,2 ммоль) и карбоната калия (0,66 г, 4,8 ммоль) в MeCN (5 мл) до 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т. и смесь обрабатывали водой и солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 2 до 8% MeOH/DCM, 16 CV) с получением 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(пропан-2-ил-d₇)пиперидина (0,18 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 2,86 (d, J=11,5 Гц, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,01 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд: 246,2 ($M+H^+$).

Общий способ D: алкилирование и мезилирование:
промежуточное соединение С29



[000225] (А) Обрабатывали раствор 3-метил-4-нитро-1H-пиразола (15 г, 118 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) 2-бромэтан-1-олом (16 г, 130 ммоль) и карбонатом калия (48,8 г, 354 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь

разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем очистки с помощью SFC с получением 2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,72 (s, 1H), 4,96 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,12 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,73 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 172,13 (M+1).

[000226] (B) Обработывали раствор 2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (5,0 г, 29 ммоль) в DCM (50 мл) триэтиламино (5,8 г, 58 ммоль) с последующей обработкой метансульфонилхлоридом (5,0 г, 44 ммоль) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили охлажденной водой (20 мл). Раствор экстрагировали с помощью DCM (2 × 200 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этилметансульфоната (6,0 г, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,88 (s, 1H), 4,57 (t, J=5,2 Гц, 2H), 4,46 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 250,19 (M+H⁺).

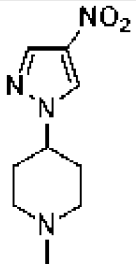
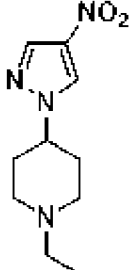
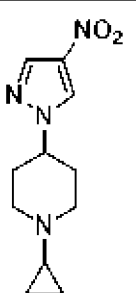
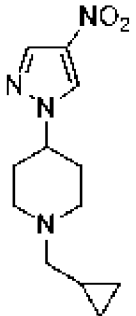
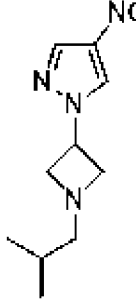
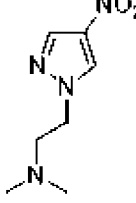
Общий способ E: реакция нуклеофильного замещения:
промежуточное соединение C30

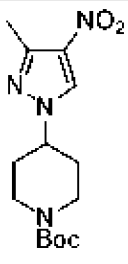
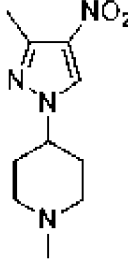
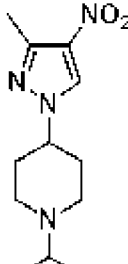
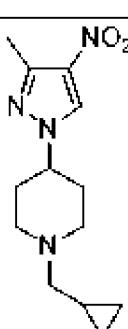
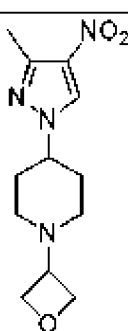
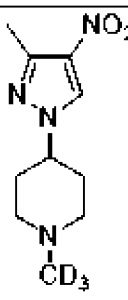


[000227] Обработывали раствор 2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этилметансульфоната (C29, 5,0 г, 20 ммоль) в сухом THF (70 мл) карбонатом калия (3,8 г, 28 ммоль) и 2 н. раствором диметиламина в THF (60 мл, 12 ммоль) в атмосфере N₂ при 10°C. Реакционную смесь гасили охлажденной водой (20 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N, N-диметил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амина (1,9 г, выход 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,77 (s, 1H), 4,17 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,64 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (s, 6H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 199,2 (M+H⁺).

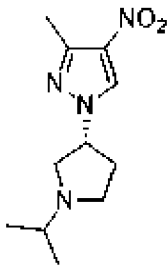
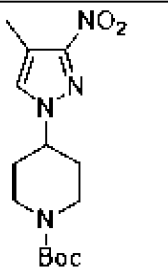
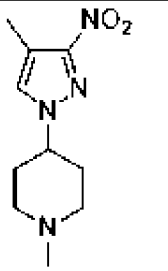
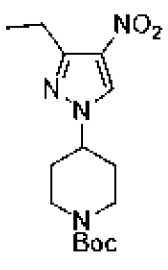
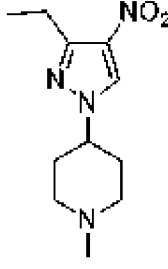
Таблица А. Примеры промежуточного соединения С, полученного с помощью общих указанных выше способов А - Е.

№ примера	Структура	Способ	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS масса/заряд: (M+H ⁺)
-----------	-----------	--------	-----------	---	--

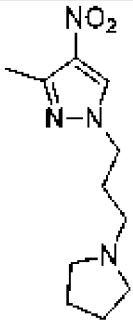
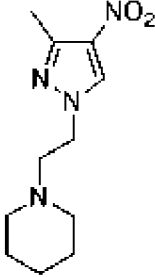
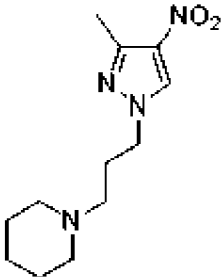
C2		A	49	Данные ЯМР отсутствуют	211,2
C3		A и B	33	8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,94 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,91-2,01 (m, 6H), 1,00 (t, J=7,2 Гц, 3H)	225,2
C5		A и B	60	8,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,32 (m, 2H)	237,4
C6		A и B	93	8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 0,84 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,09 (m, 2H)	251,4
C8		A и B	49	8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 0,92 (d, J=6,4, 6H)	225,4
C9		D и E	15	Данные ЯМР отсутствуют	185,4

C10		A	16	8,85 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)	255,4 (M-56)
C11		A и B	18	8,84 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 4H)	225,4
C12		A и B	97	8,83 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (m, 6H), 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H)	253,5
C13		A и B	93	8,82 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 6H), 0,83 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,07 (m, 2H)	265,5
C14		A и B	97	8,83 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,42 (t, J=6,2 Гц, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,93 (m, 4H)	267,2
C15		A и C	46	8,85 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,06 (m, 4H)	228,4

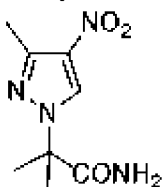
C16		А и С	36	8,82 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H)	257,2
C17		А	31	8,87 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (t, J=8,4, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)	283,4
C18		А и В	58	8,92 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,63 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,35 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,51 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,4 Гц, 6H)	239,4
C19		А	36	8,86 (s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)	241,2 (M-56)
C20		А	56	8,86 (s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)	241,1 (M-56)
C21		А и В	84	8,78 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (m,	211,4

				2H), 2,21 (s, 3H)	
C22		A и B	85	8,79 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,90 (brs, 1H), 2,81 (brs, 2H), 2,56 (brs, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (brs, 1H), 2,11 (brs, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,4 Гц, 6H)	239,4
C23		A	36	7,31 (s, 1H), 4,25-4,31 (m, 3H), 2,86 (t, J=12,8 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)	333,2 (M+Na+H ⁺)
C24		D-(A)	98	7,95 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,83 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,90 (m, 2H)	225,2
C25		A	26	8,85 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,18 (t, J=7,4 Гц, 3H)	369,4 (M-56)
C26		A	95	8,83 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (m, 6H), 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H)	239,3

C27		А и В	87	8,81 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,19 (m, 3H), 0,97 (d, J=6,2 Гц, 6H)	267,2
C28		А и С	39	8,27 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 1,98 (m, 6H), 1,19 (t, J=7,6 Гц, 3H)	242,4
C31		Д и Е	60	8,74 (s, 1H), 4,11 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,75 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,86 (t, J=6,8 Гц, 6H)	227,2
C32		Д и Е	24	8,78 (s, 1H), 4,20 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,52 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,70 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (m, 4H)	241,5
C33		Д и Е	26	8,79 (s, 1H), 4,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,54 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,93 (t, J=6,8 Гц, 2H)	255,4
C34		Д и Е	73	8,79 (s, 1H), 4,19 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,81 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,65 (m, 4H)	225,2

C35		D и E	80	8,78 (s, 1H), 4,15 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,82 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,65 (m, 4H)	239,2
C36		D и E	85	8,75 (s, 1H), 4,18 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,65 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 1,35 (m, 2H)	239,4
C37		D и E	40	8,77 (s, 1H), 4,10 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (brs, 4H), 2,19 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,31 (brs, 2H)	253,4

Получение промежуточного соединения C38



[000228] (A) Обрабатывали раствор 5-метил-4-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 16 ммоль) в DMF (15 мл) путем добавления порциями гидрида натрия (0,94 г, 24 ммоль) в течение периода времени, составляющего 15 мин., при 0°C в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (4,3 г, 24 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (100 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 80 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (80 мл), 10% водн. раствором LiCl (80 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с получением метил-2-метил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (2,9 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,98 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 1,78 (s, 6H); LC-MS масса/заряд: 228,2 (M+H⁺).

[000229] (B) Обрабатывали раствор метил-2-метил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-

1-ил)пропаноата (2,9 г, 13 ммоль) в THF (40 мл) раствором гидрата гидроксида лития (0,54 г, 13 ммоль) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (60 мл) и подкисляли с помощью 1 н. водн. раствора HCl до pH около 4. Полученную суспензию фильтровали, промывали водой (2 × 10 мл) и высушивали на воздухе с получением 2-метил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (2,2 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. LC-MS масса/заряд: 214,2 (M+H⁺).

[000230] (C) Обрабатывали суспензию 2-метил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (2,3 г, 11 ммоль) в DCM (30 мл) обрабатывали каплей DMF с последующей обработкой оксалилхлоридом (2,8 мл, 32 ммоль). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем прозрачный раствор концентрировали. Остаток растворяли в THF (30 мл) и раствор медленно добавляли в раствор NH₄OH (10 мл/вода (40 мл)). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали. Суспензию (около 10 мл) разбавляли водой (50 мл) и твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали на воздухе с получением 2-метил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропанамида (2,1 г, выход 92%). LC-MS масса/заряд: 213,2 (M+H⁺).

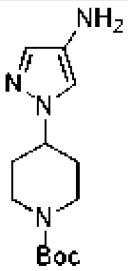
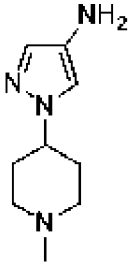
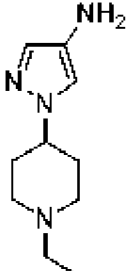
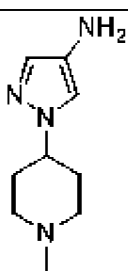
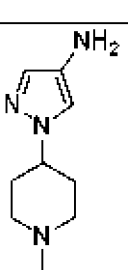
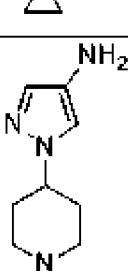
Общий способ F: восстановление с получением промежуточного соединения D9.

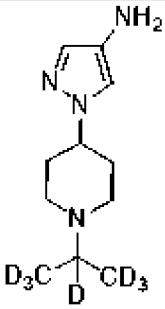
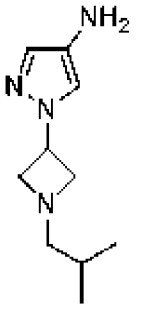
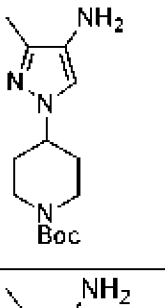
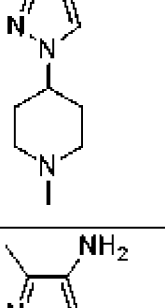
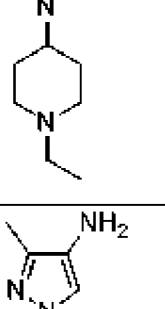
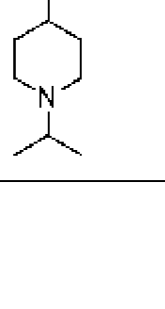


[000231] Обрабатывали раствор N, N-диметил-2-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амин (C30, 1,9 г, 9,5 ммоль) в EtOAc (50 мл) с помощью Pd/C (1,9 г, 10% вес./вес., влажность 50%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона (1 атм.) при к. т. в течение 6 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-1H-пиразол-4-амин (1,5 г, выход 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,02 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,78 (brs, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,13 (s, 6H); LC-MS масса/заряд: 155,2 (M+H⁺).

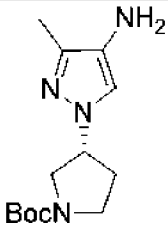
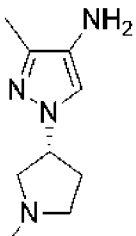
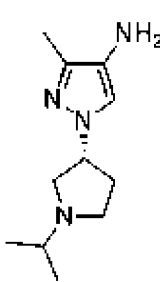
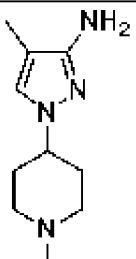
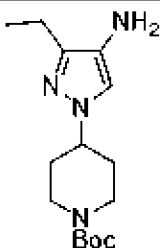
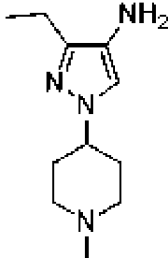
Таблица В. Примеры промежуточных соединений D, полученных указанным выше общим способом F.

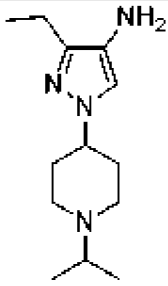
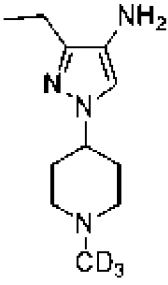
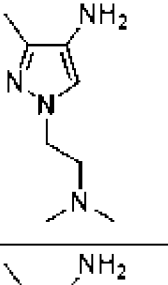
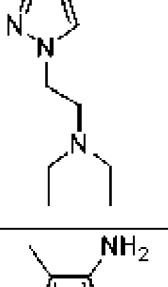
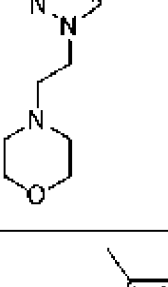
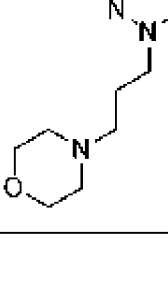
№ примера	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	MS (ESI) масса/заряд: (M+H ⁺)
-----------	-----------	-----------	---	---

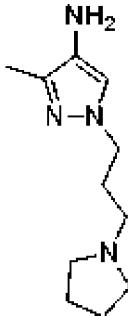
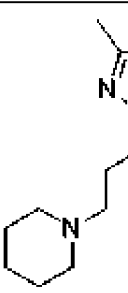
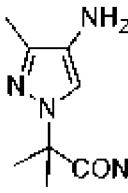
D1		100	7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (brm, 2H), 3,80 (brs, 2H), 2,80-2,93 (brm, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)	289,2
D2		90	7,03 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,76 (brs, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 4H)	181,1
D3		93	7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,78 (brs, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,32 (q, J=6,4 Гц, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,99 (t, J=6,4 Гц, 3H)	195,4
D4		95	7,04 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,52 (brs, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 2H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 6H)	209,3
D5		91	7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (brs, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,18 (m, 2H), 0,41 (brs, 2H), 0,29 (brs, 2H)	207,2
D6		85	7,05 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,80 (brs, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 0,82 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,07 (m, 2H)	221,1

D7		96	7,03 (s, H), 6,87 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,64-3,79 (brs, 2H), 2,82 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,20 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,89 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,76 (m, 2H)	216,2
D8		80	7,14 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,82 (brs, 2H), 3,60 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,20 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,8 Гц, 6H)	195,4
D10		94	7,01 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,97 (brs, 2H), 3,85 (m, 2H), 2,83 (brs, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)	281,5
D11		75	6,97 (s, 1H), 4,02 (brs, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (m, 2H)	195,1
D12		94	6,96 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,55 (brs, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,95 (m, 5H), 1,86 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,2 Гц, 3H)	209,2
D13		85	7,01 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,53 (brs, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,4 Гц, 6H)	223,1

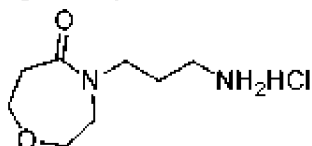
D14		98	6,97 (s, 1H), 4,02 (brs, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,83 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,06 (m, 2H)	235,5
D15		95	6,98 (s, 1H), 4,53 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,42 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (brs, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,85 (m, 6H)	237,2
D16		84	6,95 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (brs, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,75 (m, 4H)	198,4
D17		72	6,97 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,55 (brs, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,97 (s, 3H)	227,2
D18		92	7,04 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,16 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,00 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)	253,23
D19		93	6,97 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,05 (brs, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (m, 2H)	267,4

D20		89	6,97 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,63 (brs, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)	267,2
D21		88	6,99 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,62 (brs, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,20 (m, 1H)	181,1
D22		85	7,01 (s, 1H), 4,54 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,74 (brs, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,01 (t, J=5,6 Гц, 6H)	209,5
D23		99	Данные ЯМР отсутствуют	195,2
D24		92	7,35 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,01 (brs, 2H), 2,75 (brs, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,17 (t, J=7,4 Гц, 3H)	295,3
D25		88	6,95 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,09 (brs, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,06 (t, J=7,8 Гц, 3H)	209,2

D26		94	6,96 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (brs, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 6H)	237,2
D27		63	6,96 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,67 (brs, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,06 (t, J=7,8 Гц, 3H)	212,4
D28		94	6,95 (s, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,89 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,01 (brs, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,96 (s, 3H)	169,2
D29		88	6,95 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,87 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,51 (brs, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 0,91 (t, J=6,8 Гц, 6H)	197,3
D30		91	6,96 (s, 1H), 3,93 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,54 (m, 6H), 2,57 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,36 (brs, 4H), 1,96 (s, 3H)	211,1
D31		83	6,92 (s, 1H), 3,84 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,55 (m, 6H), 2,49 (brs, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,17 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,35 (s, 2H)	225,2

D32		99	6,95 (s, 1H), 4,03 (brs, 2H), 3,92 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,64 (m, 4H)	195,1
D33		88	6,93 (s, 1H), 4,01 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,82 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,75 (m, 4H)	209,2
D34		79	6,95 (s, 1H), 3,91 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,64 (brs, 2H), 2,52 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,44 (m, 4H), 1,35 (m, 2H)	209,5
D35		90	6,91 (s, 1H), 3,82 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,55 (brs, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,35 (brm, 2H)	223,5
D36		99	Данные ЯМР отсутствуют	183,2

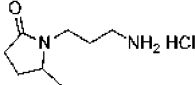
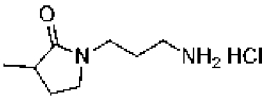
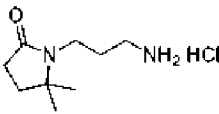
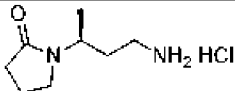
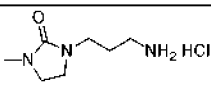
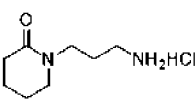
**Общий способ G: алкилирование и удаление защитной Вос-группы:
промежуточное соединение H-VIII-1**

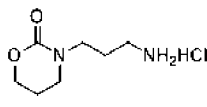
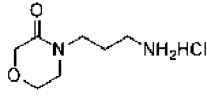
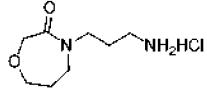


[000232] Раствор 1,4-оксазепан-5-она (10 г, 87 ммоль) в сухом THF (400 мл) при 0°C обрабатывали гидридом натрия (3,0 г, 130 ммоль) частями в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C, затем добавляли трет-бутил-(3-бромпропил)карбамат (21 г, 87 ммоль). Продолжали перемешивание раствора от 0°C до к.

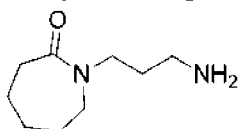
т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 40 до 50% EtOAc /гексан, 15 CV) с получением трет-бутил-(3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропилкарbamата (12 г, выход 50%) в виде желтой жидкости. Продукт растворяли в DCM (50 мл) и обрабатывали с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (4 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и концентрировали, высушивали в глубоком вакууме с получением соли HCl 4-(3-аминопропил)-1,4-оксазепан-5-она (выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (brs, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,78 (m, 2H). LC-MS (ESI) масса/заряд: 173,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Таблица С. Примеры промежуточного соединения Н, которое может быть получено общим способом G.

Пример	Промежуточное соединение	Выход (%)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ	LC-MS (масса/заряд: $\text{M}+\text{H}^+$)
Н-II-1		98	Данные ЯМР отсутствуют	157,2
Н-II-2		43	Вос: 6,73 (brm, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,04 (d, $J=6,8$ Гц, 3H)	157,2
Н-II-3		52	Вос: 4,17 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,17 (s, 9H).	171,2
Н-II-4		60	Данные ЯМР отсутствуют	157,2
Н-IX-1		50	Данные ЯМР отсутствуют	158,2
Н-III-1		36	Вос: 6,76 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,35 (s, 9H)	157,2

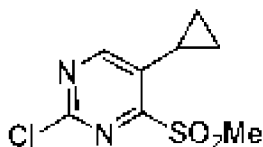
H-IV-1		64	Вос: 4,14 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).	159,2
H-V-1		84	Вос: 3,99 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).	159,2
H-VII-1		57	Вос: 6,73 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,88 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)	173,2

Получение промежуточного соединения H-XIV: 1-(3-аминопропил)азепан-2-она



[000233] Суспензию DBU (22 г, 145 ммоль) в MeOH: H₂O (1:1) (130 мл) обрабатывали с помощью KOH (12 г, 217 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (200 мл). Раствор экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (3×250 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-аминопропил)азепан-2-она (21 г, выход 85%) в виде жидкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,45 (t, J=3,5 Гц, 2H), 3,31 (t, J=4,4 Гц, 2H), 2,68 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,51 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 8H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 171,4 (M+H⁺).

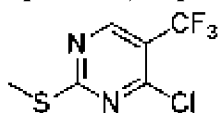
Получение промежуточного соединения L-III-1: 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилсульфонил)пиримидина



[000234] Обрабатывали суспензию 5-бром-2-хлор-4-(метилтио)пиримидина (25,0 г, 105 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (13,7 г, 158 ммоль) в смеси толуол:H₂O (9:1) (650 мл) путем добавления K₃PO₄ (66,7 г, 315 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 20 мин. и затем добавляли трициклогексилфосфин (5,9 г, 21 ммоль) и Pd(OAc)₂ (2,35 г, 10,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл),

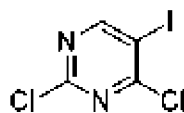
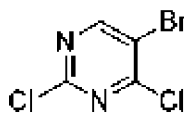
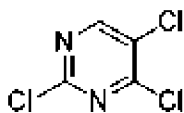
высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc /гексан) с получением 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилтио)пиримидина (14,0 г, выход 66%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,92 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,67 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 201,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). Обработывали раствор 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилтио)пиримидина (4,0 г, 20 ммоль) в DCM (60 мл) при 0°C с помощью m-CPBA (4,8 г, 28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (2×40 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилсульфонил)пиримидина (3,6 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,57 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 0,93 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 217,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Получение промежуточного соединения L-I-2: 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидина



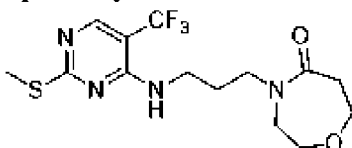
[000235] Обработывали раствор 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (100 г, 0,46 моль) в диэтиловом эфире (2 л) путем добавления по каплям ZnCl_2 (1,0 н. в простом эфире) (555 мл, 0,56 моль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Тиометоксид натрия (49 г, 0,94 моль) добавляли при 0°C и реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 н. HCl на ледяной бане и затем раствор экстрагировали с помощью Et_2O (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35°C с получением 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидина (100 г, выход 95%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,01 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

[000236] Такие три промежуточные соединения являются коммерчески доступными.



Общий способ Н: реакция замещения:

промежуточное соединение J-7

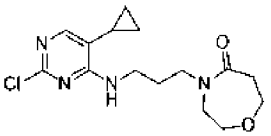
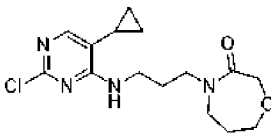
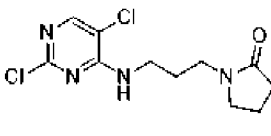
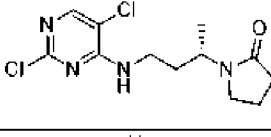
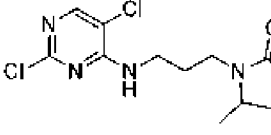
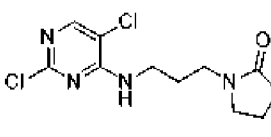
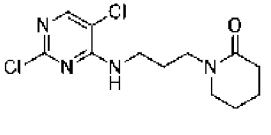
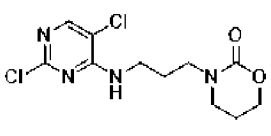


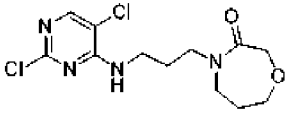
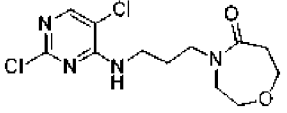
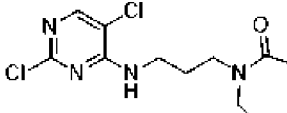
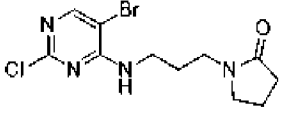
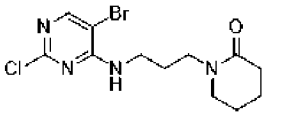
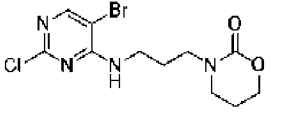
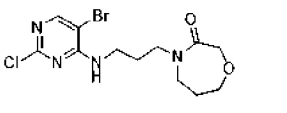
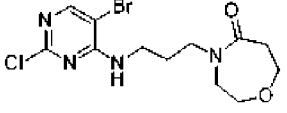
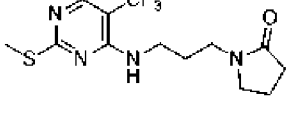
[000237] Обработывали раствор 4-(3-аминопропил)-1,4-оксазепан-5-она гидрохлорида (**H-VIII-1**, 3,0 г, 17,4 ммоль) в DMF (60 мл) с помощью DIEA (15,5 мл, 87,2

ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин (**L-I-2**, 0 г, 26,2 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре от 0°C до к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 40 до 50% EtOAc/гексан, 15 CV) с получением 4-(3-((2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она (3,0 г, выход 47%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (s, 1H), 7,52 (brs, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,63 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,68 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 365,3 (M+H⁺).

Таблица D. Примеры промежуточного соединения K, которое может быть получено общим способом H.

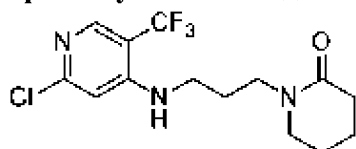
№ примера	Промежуточное соединение	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: M+H ⁺)
K-1		100	Данные ЯМР отсутствуют	310,2
K-2		31	Данные ЯМР отсутствуют	323,2
K-3		60	Данные ЯМР отсутствуют	310,2
K-4		82	7,69 (s, 1H), 7,51 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,34 (t, J=6,4 Гц, 3H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,46-1,56 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,54 (m, 2H)	309,2
K-5		47	7,69 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	311,3

K-6		42	7,69 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (brs, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	325,3
K-7		51	7,70 (s, 1H), 7,45 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,55 (m, 2H)	325,1
K-8		40	8,15 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,23 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 2H)	289,3
K-9		55	Данные ЯМР отсутствуют	304,2
K-10		23	Данные ЯМР отсутствуют	304,2
K-11		97	8,15 (s, 1H), 7,9 (brm, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H)	304,2
K-12		37	8,15 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,72 (m, 6H).	303,20
K-13		64	8,15 (s, 1H), 7,90 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).	305,2

K-14		47	8,20 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).	319,1
K-15		51	8,15 (s, 1H), 7,91 (brs, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).	319,0
K-16		39	Данные ЯМР отсутствуют	317,2
K-17		68	8,23 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,26 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,22 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,71 (m, 2H)	333,3
K-18		39	8,23 (s, 1H), 7,58 (brs, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,71 (m, 6H)	347,1
K-19		56	8,23 (s, 1H), 7,72 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	349,0
K-20		48	8,23 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).	363,0
K-21		50	8,23 (s, 1H), 7,74 (brs, 1H), 3,66 (brs, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).	363,2
J-1		100	7,53 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,34 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,19 (t, J=6,8	335,2

			Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,91 (p, J=7,4 Гц, 2H), 1,71 (m, 2H)	
J-2		91	8,24 (s, 1H), 7,58 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,21-3,28 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H)	349,2
J-3		65	8,25 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,51 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,15 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,44 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,22-3,27 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 2H)	351,2
J-4		77	8,25 (s, 1H), 1,54 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,44 (q, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,77 (m, 2H).	351,1
J-5		65	8,26 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,52 (m, 4H).	363,2
J-6		64	8,25 (s, 1H), 7,52 (brs, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).	365,3

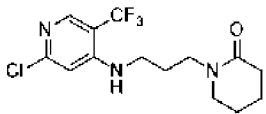
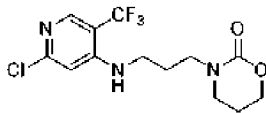
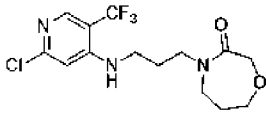
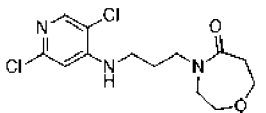
Общий способ I. Реакция сочетания, осуществляемая с помощью Pd:
промежуточное соединение M-1



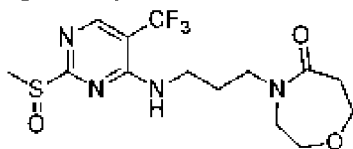
[000238] Обработывали смесь 1-(3-аминопропил)пиперидин-2-она гидрохлорида

(9,0 г, 29 ммоль) и 2-хлор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина (6,2 г, 32 ммоль) в толуоле (180 мл) с помощью карбоната цезия (23,9 г, 73 ммоль). Смесь продували азотом в течение 15 мин. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Добавляли DCM (2,4 г, 2,9 ммоль) и смесь продували азотом дополнительно в течение 5 мин. Герметичную пробирку закрывали и нагревали традиционным способом на предварительно нагретой масляной бане при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 40 до 45% EtOAc/гексан, 10 CV) с получением 1-(3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (2,6 г, выход 26%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 6,99 (brs, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,70 (m, 6H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 336,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Таблица Е. Примеры промежуточного соединения J, которое может быть получено общим способом I.

№ примера	Промежуточное соединение	Выход (%)	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ	LC-MS (масса/заряд δ : $\text{M}+\text{H}^+$)
M-1		26	8,18 (s, 1H), 6,99 (brs, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,70 (m, 6H)	336,1
M-2		26	8,18 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).	338,2
M-3		27	8,18 (s, 1H), 6,90 (brs, 2H), 3,64 (brs, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).	351,1
M-4		19	7,99 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (brs, 2H), 1,65 (m, 2H).	318,2

Общий способ J. Окисление:
промежуточное соединение J-14



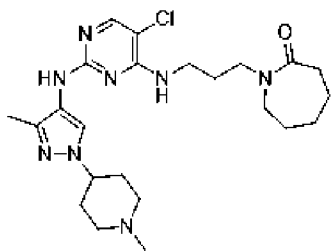
[000239] В раствор 4-(3-((2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она (**J-7**, 3,0 г, 8,2 ммоль) в DCM (60 мл) при 0°C добавляли m-CPBA (2,0 г, 11,5 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водн. раствором бикарбоната натрия (2×90 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 4-(3-((2-(метилсульфинил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она и 4-(3-((2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она (3,0 г, 95%, 9:1) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 1H), 7,94 (brs, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 381,3 (M+H⁺).

Таблица F. Дополнительные примеры промежуточного соединения J, которое может быть получено общим способом J.

№ примера	Промежуточное соединение	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: M+H ⁺)
J-8		90	8,58 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).	351,2
J-9		96	8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,73 (m, 6H).	365,3
J-10		92	8,58 (s, 1H), 7,99 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).	367,2
J-11		96	8,59 (s, 1H), 8,00 (brs, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,79 (m, 2H).	367,1
J-12		83	8,58 (s, 1H), 8,02 (brs, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 4H).	379,4
J-13		96	8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).	381,3

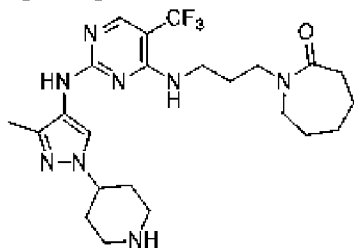
Общий способ K: реакция замещения:

пример 80



[000240] Обработывали смесь 1-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она (**K-16**, 0,06 г, 0,19 ммоль) и метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин гидрохлорида (**D11**, 0,044 г, 0,19 ммоль)) в EtOH (3 мл) с помощью 4,0 н. HCl в 1,4-диоксане (0,047 мл) и затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью EtOAc и подвергали воздействию ультразвука. Твердое вещество фильтровали и твердое вещество обрабатывали с помощью CH₃CN и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали с помощью CH₃CN с получением необходимого продукта, который обрабатывали с помощью МР карбонатной смолы (150 мг, нагрузка 3,14 ммоль/г, 0,47 ммоль, 2,5 экв.) в MeOH (5 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смолу отфильтровывали и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и остаток обрабатывали с помощью CH₃CN: H₂O (1:1, 3 мл) и лиофилизировали с получением 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она (42 мг, выход 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (brs, H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,75-2,00 (m, 8H), 1,63-1,68 (m, 4H), 1,53 (m, 4H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 476,4 (M+H⁺).

Общий способ L: реакция замещения В и удаление защитной Вос-группы азота: пример 83

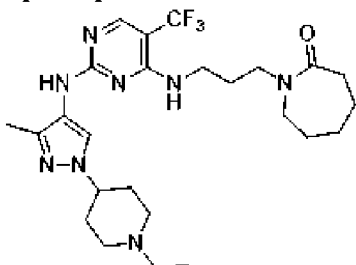


[000241] Обработывали раствор 1-(3-((2-(метилсульфинил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она (**J-12**, 0,53 г, 1,4 ммоль)) и трет-бутил-4-(4-амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**D-10**, 0,43 г, 1,5 ммоль) в сухом DMF (7 мл, в молекулярных ситах 3Å) путем добавления 4,0 н. HCl в 1,4-диоксане (0,11 мл) и затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали в глубоком вакууме и остаток растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляли 4,0 н. HCl в 1,4-диоксане (0,35 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (от 0 до 40% CH₃CN/H₂O (0,1% FA), 15 CV) с получением 1-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-

5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она (0,57 г, выход 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,94 (brs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,07 (brs, 1H), 4,18 (brm, 1H), 3,31 (brm, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,54 (m, 4H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 495,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Общий способ М: восстановительное алкилирование:

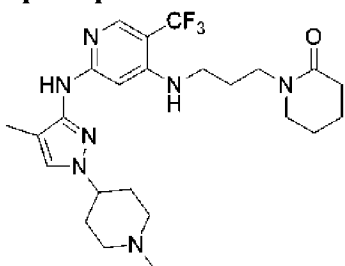
пример 90



[000242] Обрабатывали смесь (1-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она (**83**, 0,10 г, 0,20 ммоль)), ацетальдегида (0,1 мл, 1,8 ммоль) и уксусной кислоты (2 капли) в метаноле (0,5 мл) цианоборогидридом натрия (0,025 г, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Раствор гасили соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (от 0 до 40% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% FA), 15 CV) с получением 1-(3-((2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она (46 мг, выход 43%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,91 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 4,02 (brm, 1H), 3,32 (m, 7H), 2,99 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,04 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 523,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Общий способ N: Реакция сочетания, осуществляемая с помощью Pd:

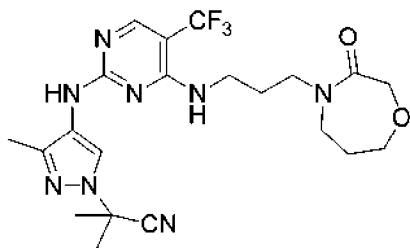
пример 171



[000243] Продували смесь 4-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-амин (**D23**, 0,076 г, 0,39 ммоль), 1-(3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-он (**M-1**, 0,12 г, 0,36 ммоль) и карбоната цезия (0,23 г, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) с помощью Ar, обрабатывали с помощью $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,033 г, 0,039 ммоль) и Xantphos (0,041 г, 0,071 ммоль), снова продували с помощью Ar, герметично закрывали и нагревали при 85°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к. т. и разбавляли

солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (от 5 до 10% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% FA)) с получением 1-(3-((2-((4-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (0,043 г, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,12 (brs, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,13 (brs, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 481,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Синтез примера 172

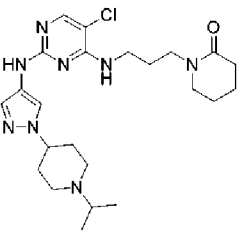
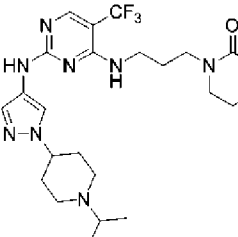
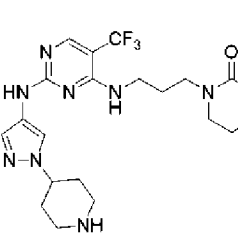
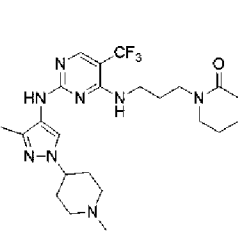
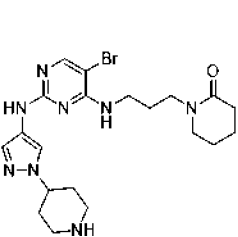


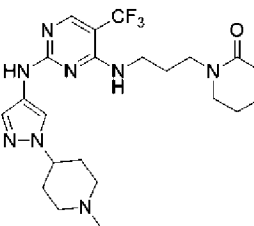
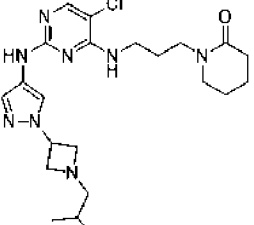
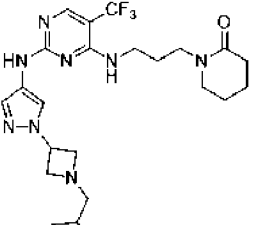
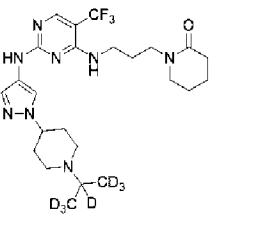
[000244] Обрабатывали смесь 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамида (**125**, 0,11 г, 0,22 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксида (0,562 г, 0,88 ммоль) в EtOAc (5 мл) триэтиламино (0,12 мл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (40 мл) и перемешивали в течение нескольких минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/DCM, 10 CV) с получением 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила (0,069 г, выход 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,08 (q, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,81 (d, $J=11,0$ Гц, 2H), 2,20 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,68 (m, 6H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 494,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Таблица Г. Иллюстративные соединения, которые могут быть получены общими способами К - N.

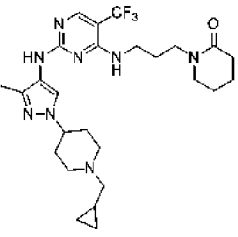
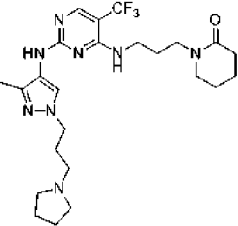
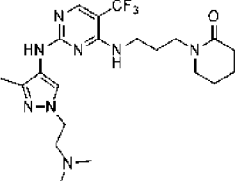
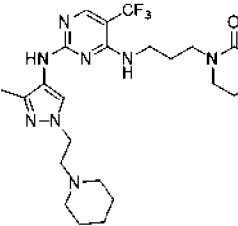
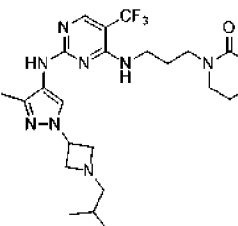
№ пример а	Продукт	Общий способ	Выход (%)	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ	LC-MS (масса/заряд: $\text{M}+\text{H}^+$)

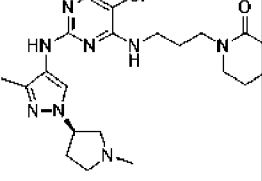
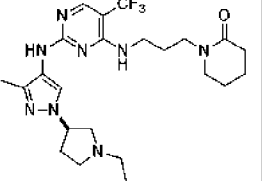
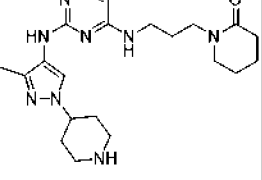
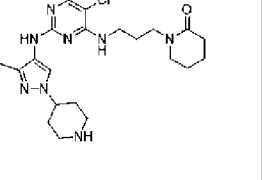
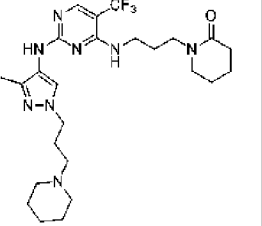
1		K	49	7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,37 (t, J=6,8 Гц, 3H), 3,25 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,00-3,20 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,18-2,22 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,46 (m, 2H)	453,4
2		K	42	10,5 (brs, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,45 (brs, 1H), 3,51 (d, J=14,4 Гц, 4H), 3,40-3,44 (m, 2H), 3,34 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,24 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,07-3,14 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,21 (t, J=6,2 Гц, 4H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 4H)	447,4
3		K и М	94	11,1 (brs, 1H), 10,8 (brs, 1H), 8,84 (brs, 1H), 8,22 (brs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 4H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 4H), 1,14 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,40 (m, 2H)	487,4
4		K	67	9,11 (brs, 1H), 9,00 (brs, 1H), 8,11 (brd, J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 4,51 (brs, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,43-3,44 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 3,23 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,03 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,13-2,17 (m, 4H), 1,65-1,78 (m,	433,2

				6H)	
5		К и М	77	7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,44-3,51 (m, 4H), 3,36 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,24-3,26 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 8H), 1,65-1,85 (m, 6H), 1,29 (t, J=6,6 Гц, 6H)	475,4
6		Л и М	22	8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,46-4,58 (brs, 1H), 3,47 (d, J=14,8 Гц, 4H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,24 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,34 (brm, 2H), 2,23 (t, J=7,2 Гц, 4H), 1,81 (brm, 2H), 1,70 (brm, 4H), 1,27 (brm, 6H), 1,20 (m, 1H)	509,4
7		Л	73	10,2 (brs, 1H), 8,98 (brs, 1H), 8,85 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,30-3,47 (m, 6H), 3,24 (t, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,70-1,80 (brm, 6H)	467,4
8		Л	13	8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H, FA), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,15-3,30 (m, 6H), 2,83 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,03 (t, J=12,4 Гц, 3H), 1,80-1,93 (m, 4H), 1,69 (s, 6H)	495,4
9		К	42	10,8 (brs, 1H), 9,36-9,14 (brm, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,53 (brs, 1H), 3,44 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,03 (brs, 3H), 2,17-2,21 (m, 8H), 1,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,69	477,2 479,2

				(d, J=11,4 Гц, 6H)	
10		L	46	9,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,06 (brs, 1H), 3,41 (brs, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,22 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,22 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,85-2,05 (m, 6H), 1,73 (m, 6H)	481,4
11		К и М	26	9,06 (brs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,92 (brs, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,77 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,6 Гц, 6H)	461,3
12		L и М	46	9,22 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,70 (brs, 2H), 3,46 (q, 2H), 3,35 (t, J=6,6 Гц, 4H), 3,24 (m, 2H), 2,31 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,24 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,81 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 0,88 (d, J=6,6 Гц, 6H)	495,3
13		L	63	9,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,03 (brs, 1H), 3,20-3,28 (m, 4H), 2,83 (d, J=11,0 Гц, 3H), 2,15-2,26 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,70-1,83 (m, 8 H)	516,4

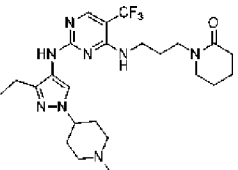
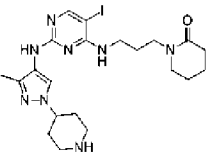
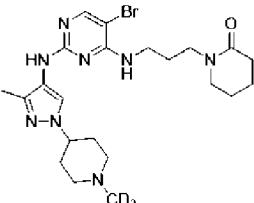
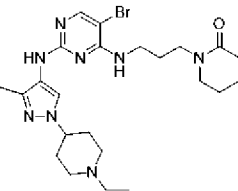
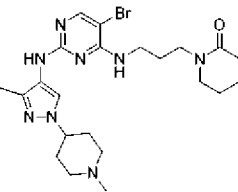
14		L	95	8,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,08 (brs, 1H), 4,29 (brs, 1H), 3,19-3,28 (m, 6H), 2,91 (t, J=12,2 Гц, 2H), 2,22 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,91-2,17 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 7H)	481,4
15		L	73	8,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,95 (brs, 1H), 3,17-3,30 (m, 4H), 2,85 (brs, 2H), 2,72 (brs, 1H), 1,93-2,29 (m, 10H), 1,64-1,87 (m, 9H), 0,97 (d, J=6,4 Гц, 6H)	523,4
16		N	55	8,74 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,01 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,06 (brs, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,05-3,09 (m, 2H), 2,94 (brs, 2H), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 1,80-2,09 (m, 6H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,01 (brm, 3H)	494,4
17		K	19	9,09 (brs, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,93 (brs, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,54 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 6H)	505,3
18		L	35	8,47 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 6,78 (brs, 1H), 4,76 (brs, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,73 (m, 7H)	481,4

19		L	19	8,89 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,07 (brs, 1H), 4,01 (brs, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,21 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 2,21 (brs, 4H), 2,10 (brs, 5H), 1,95 (m, 2H), 1,89 (brs, 2H), 1,69 (brs, 6H), 0,83 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,08 (m, 2H)	535,5
20		L	17	8,44 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,76 (brs, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90 (t, 2H), 1,70 (m, 10H)	509,4
21		L	35	8,43 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,76 (brs, 1H), 4,07 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,64 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (m, 6H)	469,3
22		L	34	8,43 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,76 (brs, 1H), 4,07 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,31 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,65 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,39 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,22 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (m, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,35 (m, 2H)	509,4
23		L	35	8,57 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,80 (brs, 1H), 5,13 (brs, 1H), 4,03 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,32 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,23 (t, J=5,0 Гц, 2H), 2,23 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 1H),	509,5

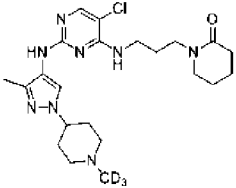
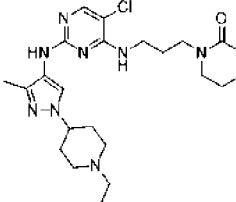
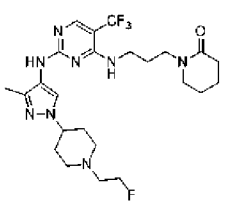
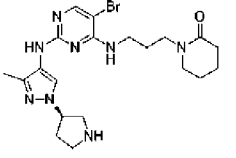
				1,84 (m, 8H), 0,93 (d, J=6,6 Гц, 6H)	
24		K	21	7,98 (brs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,79 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,85 (brs, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,46 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,22 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,11 (s, 4H), 1,75 (m, 6H)	447,4
25		L и M	73	8,94 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,08 (brs, 1H), 4,77 (brm, 1H), 3,37 (brm, 4H), 3,20 (brm, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,71 (m, 6H), 1,04 (t, J=6,8 Гц, 3H)	495,4
26		K	39	10,3 (brs, 1H), 9,15 (brm, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,45 (brs, 1H), 3,47-3,18 (brm, 7H), 3,04-2,92 (brm, 3H), 2,25-2,06 (brm, 8H), 1,81-1,63 (brm, 6H)	491,2 493,2
27		K	34	10,3 (brs, 1H), 9,25-9,10 (brm, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 3,50-3,15 (brm, 7H), 3,02 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 8H), 1,81-1,58 (brm, 6H)	447,4
28		L	21	8,88 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 3,99 (brs, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,47 (m,	523,5

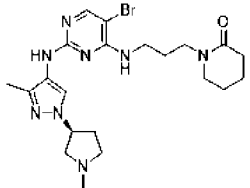
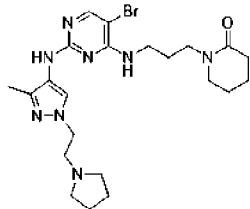
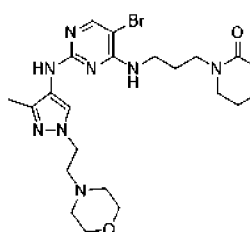
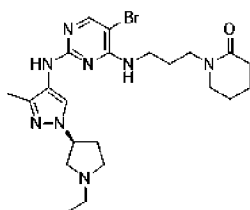
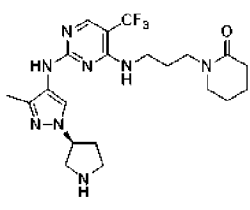
				4H), 1,36 (m, 2H)	
29		L	36	8,89 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,65 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,21 (brs, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (brs, 6H)	511,5
30		L	45	8,89 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,30 (brs, 4H), 2,22 (brs, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (brs, 6H)	525,7
31		L	20	8,90 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (brs, 1H), 7,09 (brs, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (brs, 2H), 2,21 (brs, 2H), 2,11 (brs, 5H), 1,90 (m, 4H), 1,69 (brs, 6H)	498,5
32		L	26	9,53 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (brs, 1H), 4,16 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,62 (brs, 2H), 2,22 (m, 8H), 1,70 (brs, 6H)	455,4
33		L	44	8,90 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,07 (brs, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,01 (brm, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,21 (brm, 2H), 2,76 (brm, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,7-2,0 (m, 6H), 1,69 (m, 6H)	537,4

34		L	92	9,56 (brs, 2H), 9,30 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (brs, 1H), 3,62 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,44 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,24 (t, J=5,0 Гц, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,23 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (m, 6H)	467,4
35		L	21	8,42 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,75 (brs, 1H), 4,00 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,32 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,12 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (m, 6H)	483,6
36		L и M	15	8,94 (brs, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,08 (brs, 1H), 4,75 (brs, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (brs, 4H), 1,69 (brs, 6H), 0,95 (d, J=6,8 Гц, 6H)	509,5
37		L	55	8,90 (brs, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,08 (brs, 1H), 4,01 (brs, 1H), 3,1-3,4 (brm, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,7-2,0 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,03 (t, J=7,4 Гц, 3H)	509,4
38		K	12	8,36 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,06 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,85 (brs, 1H), 3,65 (brs, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,64	475,4

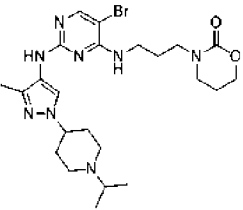
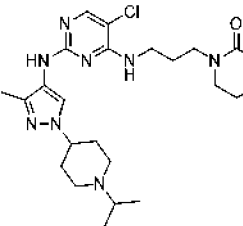
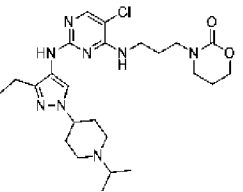
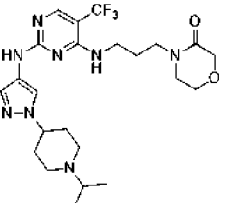
47		L	37	8,85 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,09 (brs, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (m, 6H), 1,61 (brs, 6H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H)	509,5
48		K	98	10,2 (brs, 1H), 9,18 (brs, 1H), 9,08 (brs, 1H), 8,31 (brs, 1H), 8,27 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,43 (brm, 1H), 3,2-3,4 (m, 8H), 3,02 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 9H), 1,6-1,8 (m, 6H)	539,2 540,2
49		K	46	8,03 (brs, 1H) 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,81 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,21 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 1,69 (m, 6H)	508,3 510,3
50		K и M	68	8,30 (brs, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,90 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,33 (q, J=6,0 Гц, 2H), 2,21 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,82-1,92 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 0,98 (t, J=6,0 Гц, 3H)	519,3 521,3
51		K	58	8,30 (brs, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,81 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 1,69 (m, 6H)	505,4 507,4

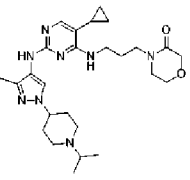
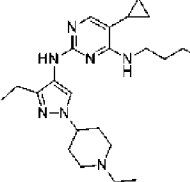
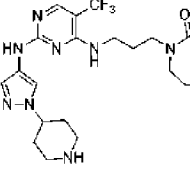
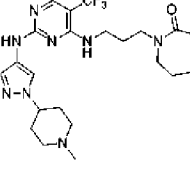
52		L	21	8,42 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,77 (brs, 1H), 4,19 (brs, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,31 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,74 (m, 6H), 1,13 (t, J=7,4 Гц, 3H)	512,5
53		K	60	8,26 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,90 (brs, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (brs, 6H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H)	519,4
54		K и M	70	8,25 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (brs, 6H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,00 (t, J=7,4 Гц, 3H)	533,4
55		K	30	8,25 (brs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (brs, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,22 (m, 5H), 2,12 (brs, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H)	475,4
56		K	8	8,23 (brs, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 3,36-3,10 (brm, 7H), 2,83 (brs, 2H), 2,20-1,82 (m, 7H),	461,4

				2,14-1,99 (m, 6H), 1,69 (brm, 6H)	
57		K	33	8,31 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,43-3,29 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,87 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,11-2,08 (m, 5H), 1,84-1,96 (m, 4H), 1,68-1,72 (m, 6H)	464,4
58		K и М	33	8,29 (brs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 4H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,99 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,42 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,22 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,98 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 3H)	475,4
59		K	51	8,88 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,08 (brs, 1H), 4,57 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,47 (t, J=5,0 Гц, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 6H), 3,14-3,23 (m, 2H), 2,95 (brm, 2H), 2,97 (t, J=5,0 Гц, 1H), 2,60 (t, J=5,0 Гц, 1H), 2,0-2,3 (m, 7H), 1,80-2,0 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 4H)	527,4
60		K	47	9,72 (brs, 1H), 9,26 (brs, 2H), 8,15 (brs, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,11 (brs, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,22 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,72 (m, 6H)	477,2 479,2

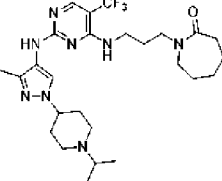
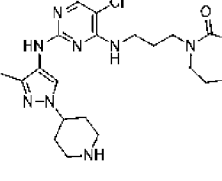
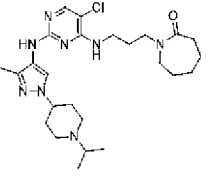
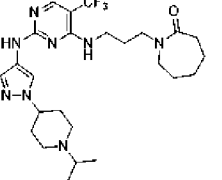
61		K	34	8,37 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (brs, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,81 (brs, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,35 (m, 5H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,71 (m, 6H)	491,14
62		K	22	8,35 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,16 (brs, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (m, 12H)	505,44
63		K	16	8,30 (brs, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,09 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,64 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,69 (m, 6H)	521,43
64		K и M	31	8,37 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (brs, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,73 (brs, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 6H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H)	505,36
65		L	85	9,47 (brs, 1H), 9,29 (brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (brs, 1H), 5,11 (brs, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (t, J=6,6 Гц, 3H), 3,24 (t, J=5,0 Гц, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,17	467,38

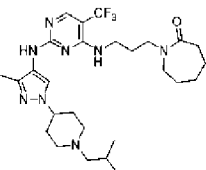
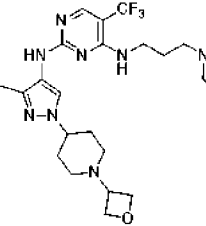
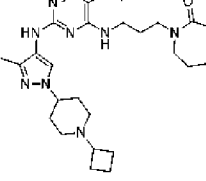
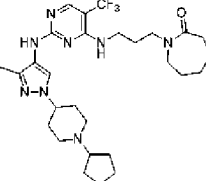
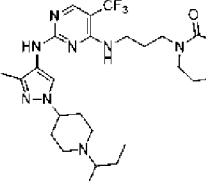
				(s, 3H), 1,76 (m, 6H)	
66		L и M	15	8,97 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,09 (brs, 1H), 4,88 (brs, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (brs, 2H), 2,09 (brs, 5H), 1,69 (brs, 6H), 1,07 (t, J=7,4 Гц, 3H)	495,50
67		L	53	9,03 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,99 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,21-3,35 (m, 6H), 2,21 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,69 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)	483,2
68		L	7	8,71 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (brs, 1H), 6,95 (brs, 1H), 4,14 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,85 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,23 (t, J=10,8 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,6 Гц, 6H)	525,5
69		K	34	10,7 (brs, 1H), 8,62 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (brs, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,2-3,15 (m, 4H), 3,18 9m, 2H), 2,79 (brm, 1H), 2,2-2,4 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,53 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 1,16 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,54 (m, 2H)	493,4
70		L и M	41	8,75 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85-3,95 (brm, 1H), 3,27 (brm, 6H), 3,16 (s, 4H), 2,82 (brs, 1H),	539,4

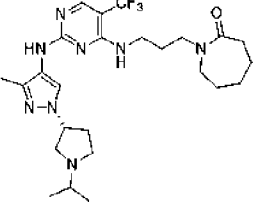
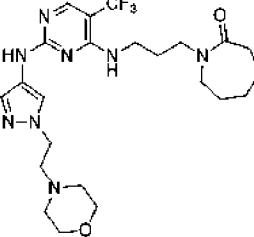
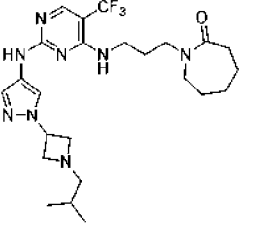
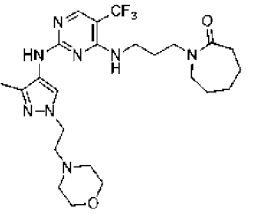
				2,42-2,44 (m, 2H), 1,67-1,92 (brm, 8H), 1,03 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,94 (d, J=6,8 Гц, 6H)	
71		K	60	9,97 (brs, 1H), 8,84 (brs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (brs, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,84 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 6H)	535,2 537,2
72		K	24	7,93 (brs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,74 (brs, 1H), 4,15 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,26 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 0,99 (d, J=6,4 Гц, 6H)	491,2
73		K и M	20	10,44 (brs, 1H), 9,49 (brs, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 4,16 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,47 (m, 5H), 3,29 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,17 (t, J=7,2 Гц, 3H)	505,24
74		L	76	9,53 (brs, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,08 (brs, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,27 (t, J=11,6	511,4

				Гц, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 4H), 0,98 (d, J=6,6 Гц, 6H)	
75		К	90	12,2 (brs, 1H), 10,6 (brs, 1H), 9,87 (brs, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (brs, 1H), 4,43 (brs, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,48 (m, 8H), 3,13 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,52 (brs, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0,89 (m, 2H), 0,56 (m, 2H)	497,4
76		К и М	91	11,8 (brs, 1H), 10,5 (brs, 1H), 9,61 (brs, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,52 (brs, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,43 (m, 10H), 3,09 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,56 (brs, 1H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,17 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,92 (m, 2H), 0,56 (m, 2H)	511,3
77		L	20	9,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,12 (brm, 1H), 4,31 (brm, 1H), 3,42 (brm, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 4H)	481,4
78		L	49	9,53 (brs, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,12 (brm, 1H), 4,08 (brm, 1H), 3,42 (brm, 2H), 3,24 (m,	495,4

				6H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 4H)	
79		L	29	8,90 (brs, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 4,00 (brm, 1H), 3,31 (brm, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,90 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)	509,4
81		K	55	9,00 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (brm, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,04 (t, J=10,2 Гц, 1H), 3,38 (m, 6H), 2,83 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,54 (m, 4H)	462,4
82		L и M	41	8,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,03 (brs, 1H), 3,32 (brs, 3H), 3,16 (brs, H), 3,01 (d, J=11,4 Гц, 3H), 2,42-2,47 (m, 2H), 1,86-2,22 (m, 12H), 1,67 (brs, 2H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H)	495,4
84		K	67	8,62 (brs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,68 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,26 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,24 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,90 (m, 6H), 1,75 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,43 (m, 1H), 0,79 (m, 2H), 0,42 (m, 2H)	439,2

85		L и M	40	8,71 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,09 (brs, 1H), 3,95 (brs, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,42 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (d, J=5,2 Гц, 4H), 1,53 (brs, 4H), 0,97 (d, J=6,8 Гц, 6H)	537,6
86		K	12	8,28 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,18 (brm, 1H), 3,32 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,54 (s, 4H)	462,4
87		K и M	60	8,31 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,33 (m, 6H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,00 (d, J=7,4 Гц, 6H)	503,4
88		L	47	9,54 (brs, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,12 (brs, 1H), 4,08 (brm, 1H), 3,42 (brm, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,00 (d, J=7,0 Гц, 6H)	523,4

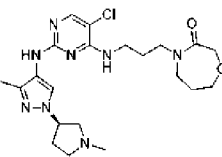
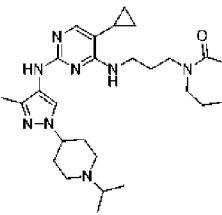
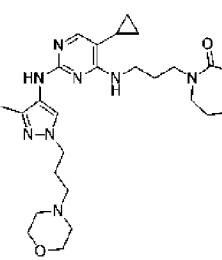
89		L и M	42	8,91 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 3,98 (brm, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,8-2,2 (m, 12H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,85 (d, J=7,0 Гц, 6H)	551,4
91		L и M	35	8,90 (brs, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 3,54 (brm, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,06 (brm, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,2-3,3 (brm, 6H), 2,76 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,6-2,0 (m, 6H), 1,65 (m, 4H), 1,50 (m, 4H)	551,4
92		L и M	43	8,89 (brs, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,04 (brs, 1H), 3,97 (brm, 1H), 3,31 (5H, s), 2,84 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,94 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 6H), 1,3-1,6 (m, 10H)	549,4
93		L и M	48	8,89 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,04 (brs, 1H), 3,99 (brm, 1H), 3,31 (5H, s), 3,01 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,10 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,4-1,7 (m, 2H), 1,33 (m, 2H)	563,4
94		L и M	44	8,91 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 3,94 (brm, 1H), 3,31 (s, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,40 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,94	551,4

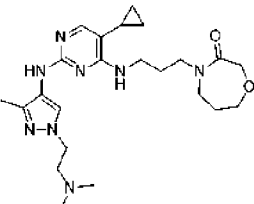
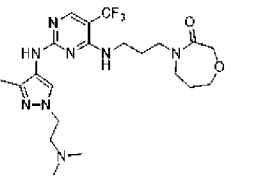
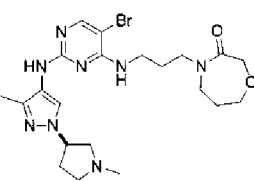
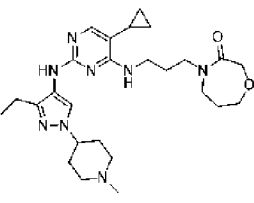
				(m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,90 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H)	
95		L и M	18	8,95 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 4,78 (brs, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,12 (s, 5H), 1,64 (d, J=5,8 Гц, 4H), 1,54 (brs, 4H), 1,08 (d, J=7,0 Гц, 6H)	523,5
96		L	28	9,42 (brs, 1H), 8,09 (brs, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,06 (brs, 1H), 4,19 (brs, 2H), 3,53 (brs, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,38 (brs, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,55 (brs, 4H)	511,5
97		L	16	9,23 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,83 (t, J=4,0 Гц, 1H), 5,00 (brs, 1H), 3,82 (brs, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (d, J=5,0 Гц, 3H), 1,57 (m, 4H), 0,89 (d, J=6,6 Гц, 6H)	509,6
98		L	25	8,89 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,04 (brs, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,53 (brs, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,65 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,40 (m, 8H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (brs, 4H), 1,54 (brs, 4H)	525,5

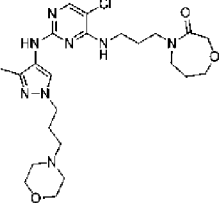
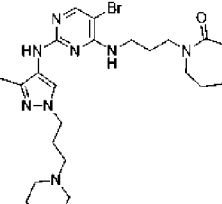
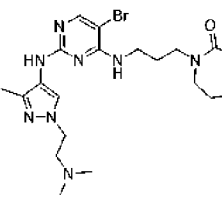
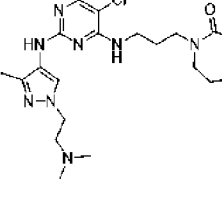
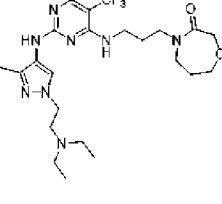
99		L	15	8,72 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,37 (m, 10H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,66 (m, 8H), 1,54 (brs, 4H)	523,5
100		L	26	8,43 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,75 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,02 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,57 (m, 4H)	539,5
101		L	10	8,71 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,55 (m, 4H)	512,5
102		L	52	8,90 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,01 (brs, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 9H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 4H), 1,86-1,94 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H)	511,4
103		L	13	8,44 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,20 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (m, 5H), 1,73 (m, 5H)	467,4

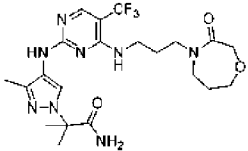
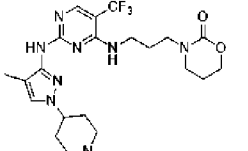
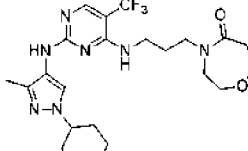
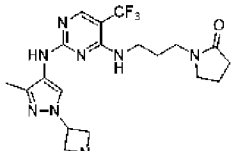
104		L	11	8,89 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (brs, 1H), 7,01 (brs, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,17 (brs, 3H), 2,83 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,21 (m, 5H), 2,10 (brs, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 8H), 1,68 (brs, 2H)	481,4
105		K	67	8,29 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,74 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 3,31-3,35 (m, 4H), 2,91 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (t, J=11,8 Гц, 2H), 1,89-1,97 (m, 4H), 1,79 (brs, 2H), 1,70 (m, 2H)	477,4
106		L	21	8,47 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,72 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,76 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,42 (m, 5H), 3,34 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,30 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)	497,4
107		L и M	43	8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,4-3,5 (m, 8H), 3,33 (s, 2H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,55 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H)	525,4

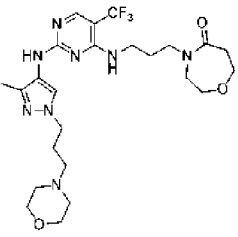
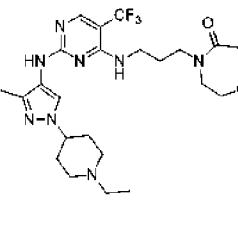
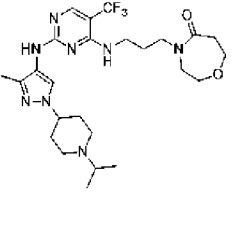
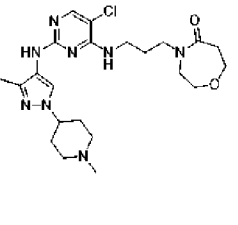
108		L	29	8,59 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,82 (brm, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,4-3,5 (m, 6H), 3,2 (brm, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,05 (brd, J=7,0 Гц, 6H)	539,4
109		L	34	8,87 (brs, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (brs, 1H), 7,02 (brs, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (brm, 1H), 3,75 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,3-3,5 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,5-2,0 (m, 8H), 1,10 (t, J=6,8 Гц, 3H)	525,4
110		K	75	10,4 (brs, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,42 (brs, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,42-3,46 (m, 8H), 3,33 (s, 2H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 5H), 1,75-1,79 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 6H)	505,4
111		K	19	10,4 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (brs, 1H), 4,31 (brm, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,3-3,5 (m, 8H), 3,06 (brm, 2H), 2,74 (brm, 4H), 2,17 (brm, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,8 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,47 (m, 2H)	483,4
112		L	18	8,44 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,71 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,59 (brs, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,35 (t, J=6,8 Гц,	541,5

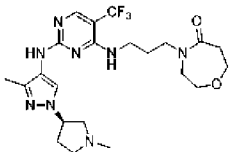
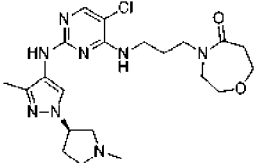
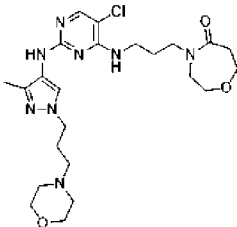
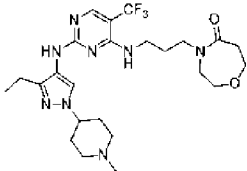
				2H), 2,34 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H)	
113		K	16	11,18 (brs, 1H), 9,22 (brs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 5,19 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 3,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,79 (m, 2H)	463,36
114		K	76	10,2 (brs, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,42 (brs, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,77 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,49 (m, 6H), 3,39 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,92 (m, 2H), 0,56 (m, 2H)	511,5
115		K	63	11,6 (brs, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,18 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,88 (brs, 4H), 3,77 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,50 (d, J=7,0 Гц, 4H), 3,40 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,25 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,56 (m, 2H)	513,5

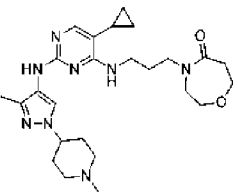
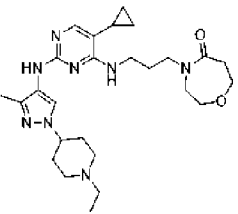
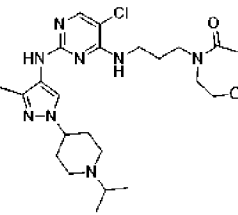
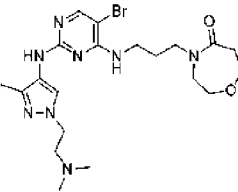
116		K	43	9,71 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,51 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,77 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,53 (m, 6H), 3,41 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,54 (m, 2H)	457,4
117		L	20	8,92 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (brs, 1H), 7,00 (brs, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,75 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (m, 2H)	485,4
118		K	14	8,02 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,63 (brs, 1H), 4,74 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,29 (s, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)	507,2
119		K	46	12,2 (brs, 1H), 10,78 (brs, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,49 (m, 6H), 3,39 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,84 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,56 (m, 2H)	497,3

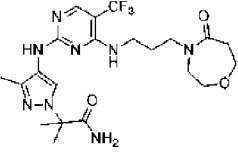
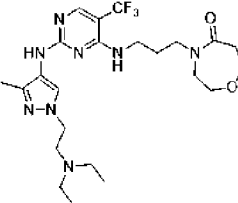
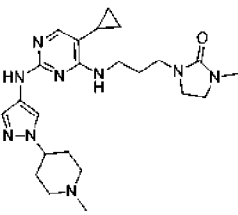
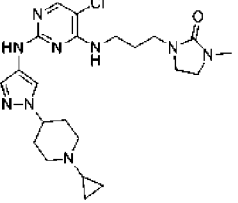
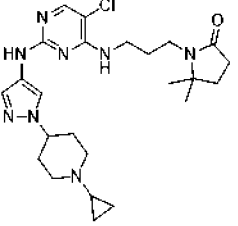
120		K	11	9,80 (brs, 1H), 9,16 (brs, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,96 (m, 2H), 3,76 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,41 (m, 8H), 3,10 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)	507,2
121		K	8	7,93 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,58 (t, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,34 (m, 4H), 2,28 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,75 (t, J=6,8 Гц, 2H)	551,2
122		K	8	7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,58 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,05 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,63 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)	495,2
123		K	12	7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,74 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,05 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,63 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)	451,4
124		L	39	10,5 (brs, 1H), 8,81 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,95 (brs, 1H), 4,52 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,54	513,46

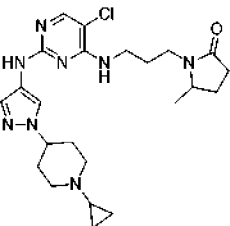
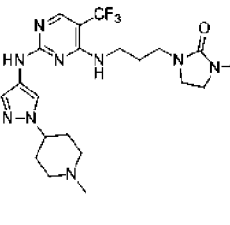
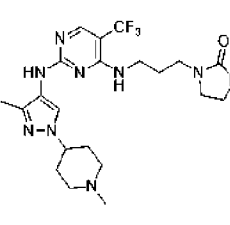
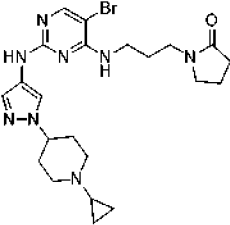
				(m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,23 (t, J=7,2 Гц, 6H)	
125		L	58	9,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (brs, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,29-3,38 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 8H)	499,2
126		L	64	8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,89 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,13 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,11-3,28 (brm, 6H), 2,82 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (t, J=11,4 Гц, 2H), 1,87 (m, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,65 (brs, 2H)	497,2
127		L	18	8,92 (brs, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 3,98 (brm, 1H), 3,62 (brm, 3H), 3,2-3,5 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (brm, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,0-2,2 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 4H), 1,64 (m, 2H)	511,4
128		L	19	8,81 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,01 (brs, 1H), 4,85 (brs, 1H), 3,64 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,26 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,21 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,54 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 6H)	495,4

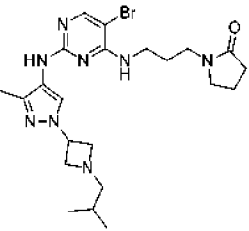
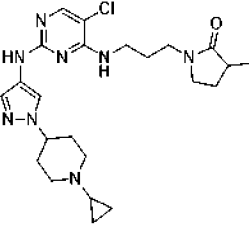
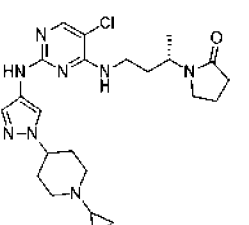
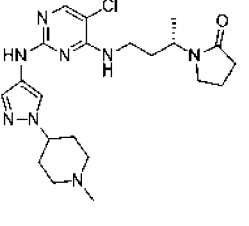
129		L	18	8,71 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,99 (brs, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,63 (brs, 4H), 3,55 (brs, 4H), 3,43 (brs, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,63 (t, J=4,2 Гц, 2H), 2,30 (brs, 4H), 2,22 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,65 (t, J=5,8 Гц, 2H)	541,5
130		L и M	59	8,38-8,93 (brm, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 (brs, 1H), 3,99 (brs, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,32-3,48 (brm, 6H), 2,94 (brs, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,77-2,05 (m, 6H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Гц, 3H)	525,4
131		L	58	8,95 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,65 (brs, 4H), 3,35-3,51 (m, 5H), 2,65 (m, 3H), 2,01-2,34 (brm, 8H), 1,68 (m, 2H), 0,75-1,32 (brm, 7H) [спектр очень низкий - неверное количество протонов]	539,4
132		K	13	8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (brs, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 4H), 3,30-3,45 (m, 4H), 2,81-2,87 (m, 2H), 2,59-2,64 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,98-2,11 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 4H), 1,62-1,73 (m, 2H)	477,4

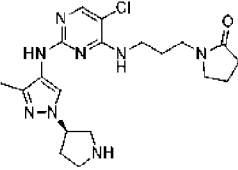
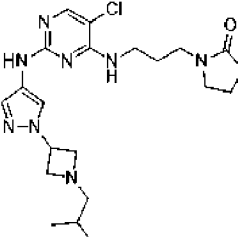
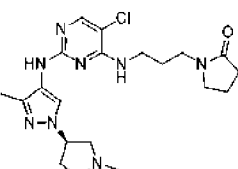
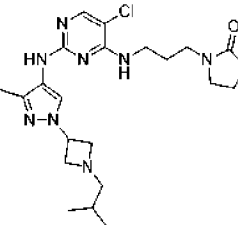
133		L	10	8,47 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,73 (brs, 1H), 4,77 (brs, 1H), 3,64 (d, J=3,6 Гц, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,34 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,63 (t, J=4,6 Гц, 2H), 2,32 (s, 5H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,70 (t, J=6,4 Гц, 2H)	497,4
134		K	44	11,0 (brs, 1H), 10,4 (brs, 1H), 9,77 (brs, 1H), 8,39 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,19 (brs, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,47 (m, 6H), 3,34 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73 (m, 2H)	463,3
135		K	58	10,81 (brs, 1H), 9,73 (brs, 1H), 8,23 (brs, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,63 (brs, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73 (t, J=6,8 Гц, 2H)	507,4
136		L	27	8,36-8,91 (brm, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68-7,88 (m, 1H), 6,84-7,06 (m, 1H), 3,99 (brs, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,23-3,51 (brm, 6H), 2,86 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,87 (q, J=12,0 Гц, 2H), 1,63 (brs, 2H), 1,09 (t, J=7,6 Гц, 3H)	525,4

141		K	77	10,7 (brs, 1H), 9,80 (brs, 1H), 8,44 (brs, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,37 (brs, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,47 (brm, 4H), (3,30 brs, 3H): 3,10 (brs, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,22-2,26 (m, 5H), 2,12 (brs, 2H), 1,76 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,51 (s, 1H), 0,89 (d, J=7,8 Гц, 2H), 0,54 (d, J=5,2 Гц, 2H)	483,4
142		K и M	59	10,7 (brs, 1H), 9,91 (brs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,42 (brs, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,38 (brm, 5H), 3,11-3,05 (brm, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,30-2,37 (m, 2H), 2,25 (brm, 2H), 2,05 (brm, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)	497,4
143		K	38	8,28 (brs, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (brs, 1H), 7,01 (brm, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 6H)	505,2
144		K	22	7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,58 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,05 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,72 (m, 2H)	495,2

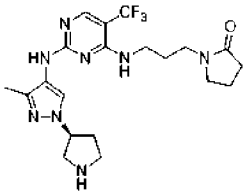
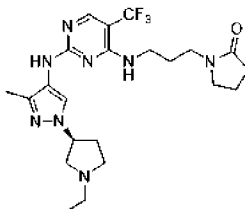
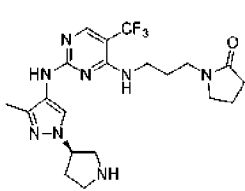
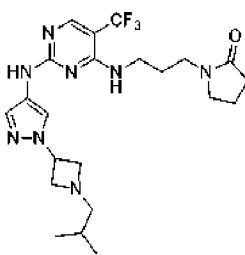
145		L	58	9,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,44 (brs, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,62 (brs, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 8H)	499,2
146		L	24	8,91 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,01 (brs, 1H), 4,03 (brs, 2H), 3,62 (brs, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,50 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,0 Гц, 6H)	513,49
147		K		10,8 (brs, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (brs, 1H), 4,46 (t, J=10,8 Гц, 1H), 3,51 (d, J=9,6 Гц, 5H), 3,09-3,27 (m, 8H), 2,76 (dd, J=10,8 и 4,5 Гц, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,52 (t, J=7,0 Гц, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,53 (m, 2H)	454,4
148		K	61	10,8 (brs, 1H), 10,3 (brs, 1H), 8,57 (brs, 1H), 8,12 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (brm, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,61 (brm, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,15-3,4 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,81 (brm, 2H)	474,4
149		K	10	9,00 (brs, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (brm, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,62 (m, 1H),	488,4

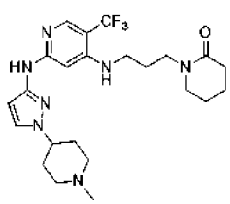
				1,16 (s, 6H), 1,15 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,28 (m, 2H)	
150		K	41	9,00 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 s, (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,06 (brm, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,0-2,5 (m, 9H), 1,95 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,43 (m, 2H), 0,27 (m, 2H)	473,4
151		L	41	9,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,07 (brm, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,44 (brm, 2H), 3,22 (s, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (brm, 2H)	482,4
152		L	32	8,88 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,00 (brm, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,20 (brm, 7H), 3,05 (brm, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,5-2,1 (m, 10H)	496,4
153		K	23	11,1 (brs, 1H), 8,54 (brs, 1H), 8,24 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,45-4,55 (brm, 1H), 3,58 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,36-3,49 (brm, 2H), 3,19-3,33 (brm, 6H), 2,77 (brm, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H), 2,22 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,74-1,81 (m, 4H), 1,16 (m, 2H), 1,00 (s, 6H), 0,78 (t, J=7,2 Гц, 2H)	531,4 533,4

154		K	9	8,38 (brs, 1H), 7,91 (s, 2H), 6,85 (t, J=6,28 Гц, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,29 (m, 5H), 3,20 (m, 5H), 2,23 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 6H)	505,4
155		K	63	11,0 (brs, 1H), 10,6 (brs, 1H), 8,73 (brs, 1H), 8,18 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,59 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,20-3,37 (m, 6H), 2,77 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,10-2,23 (m, 3H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,01 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,79 (m, 2H)	473,4
156		K	41	8,99 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,96 (brs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,1-3,5 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 4H), 1,69 (m, 5H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,42 (m, 2H), 0,29 (m, 2H)	473,4
157		K	44	9,00 (brs, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,95 (brs, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,26 (m, 3H), 2,94 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H)	447,4

158		K	50	9,55 (brs, 2H), 9,32 (brs, 1H), 8,14 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,44 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,34 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,23 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,22 (t, J=7,9 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,81 (m, 2H)	419,5
159		K	21	9,08 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,95 (brs, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (t, J=7,8 Гц, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,6 Гц, 6H)	447,3
160		K	11	7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 6,73 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,74 (m, 2H)	433,4
161		K	40	8,32 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,84 (t, J=7,0 Гц, 1H), 3,64 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,26 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,21 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,54 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 6H)	461,4

162		K	18	8,35 (brs, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,01 (brs, 1H), 4,18 (brs, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,22 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,22 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90 (t, J=8,4 Гц, 2H), 1,72 (d, J=6,4 Гц, 6H)	447,3
163		K	62	9,44 (brs, 1H), 8,06 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,56 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,56 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,35 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,23 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 2H)	463,4
164		K	97	10,1 (brs, 1H), 9,52 (brs, 1H), 9,36 (brs, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,14 (brs, 1H), 3,38 (m, 10H), 2,35 (m, 2H), 2,16 (m, 5H), 1,91 (brs, 2H), 1,67 (brs, 2H)	463,3
165		K	23	9,09 (brs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,90 (brs, 1H), 4,94 (brs, 1H), 3,69 (brs, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,55 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 6H)	491,4
166		L	91	11,1 (brs, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,40 (brm, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,75 (d,	467,2

				J=4,6 Гц, 3H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,19 (t, J=13,0 Гц, 3H), 1,77-1,89 (m, 4H)	
167		L	95	9,40 (brs, 1H), 9,16 (brs, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,26 (brs, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)	453,22
168		L	23	8,95 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,01 (brs, 1H), 4,84 (brs, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,21 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,08 (t, J=6,8 Гц, 3H)	481,47
169		L	98	9,55 (brs, 1H), 9,29 (brs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (brs, 1H), 5,10 (brs, 1H), 3,62 (brs, 2H), 3,42 (m, 6H), 3,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H)	453,2
170		L	19	9,21 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,76 (brs, 1H), 4,92 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,68 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,47 (q, 2H), 3,34 (t, J=6,8 Гц, 4H), 3,25 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,30 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,23 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J=6,6 Гц, 6H)	481,4

173		N	42	9,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,17 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,13 (q, J=6,2 Гц, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 1,99-2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,68-1,76 (m, 6H)	480,4
-----	---	---	----	--	-------

Пример 174. Биохимический анализ в отношении ULK1.2

[000245] Активность киназы ULK1 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависящего от гидролиза АТФ окисления NADH (например, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 19 нМ ULK1 (номер по каталогу Eurofins 14-959), 0,25 мг/мл основного белка миеллина, 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ АТФ в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозида, 0,002% (вес/объем) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование ULK1 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*m. e.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC₅₀ рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка ULK1 (остатки 1-314 с N-концевой His-меткой; SEQ. ID NO: 1)

MSYYNNNNHHNDYDIPTTENLYFQGAMDPFFMEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGH
GAFAVVFKGRHREKHDLEVAVKCKKNLAKSQTLGKEIKILKELKHENIVALYDFQE
MANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLHSGKPIHRDLKP
QNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYD
GKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNTLVPTIPRETSAPLRQLLLALL
QRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPSVRKSPPVPVPSYPSSGSGSSSSSSSTSHLAS

Пример 175. Биохимический анализ в отношении ULK1.3

[000246] Активность киназы ULK1 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором

осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 0,1 нМ ULK1 (получен от Beryllium), 0,075 мМ пептидного субстрата (YANWLAASIYLDGKKK), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Трис, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT, 0,004% (вес/объем) BSA и 0,004% Triton X-100). Ингибирование ULK1 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждом значении концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*т. е.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения в Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка ULK1 (остатки 1-283; SEQ. ID NO: 2)

MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFVKGRHRAANDLEVAVKCINKKNL
AKSQTLGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNNGDLADYLHAMRTL
EDTIRLFLQQIAGAMRLLHSKGIIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPN
SIRVKIADFGFARYL
QSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLR
LFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS

Пример 176. Биохимический анализ в отношении ULK2

[000247] Активность киназы ULK2 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 9,7 нМ ULK2 (номер по каталогу Eurofins 14-772), 0,25 мг/мл основного белка миеллина, 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозида, 0,002% (вес/объем) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование ULK2 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*т. е.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC₅₀ рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической

сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка ULK2 (остатки 1-306 с N-концевой GST-меткой и His-меткой; SEQ. ID NO: 3)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPN
LPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKD
FETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLD
AFPKLVCFFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVL FQGPEFM
EVVGDFEYSKRDLVGHGAFV VFRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSKSQILLGKEIKIL
KELQHENIVALYDVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAA
MRILHSKGIIHRDLKPQNILLSYANRRKSSVSGIRIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSP
MYMAPEVIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRMFYEKNRSLMPSI
PRETSPYLANLLLGLLQRNQKDRMDFEAFFSHPFLEQGPVKKSCPVPVPMYSGSVSGSS
CGSSPSCRFASHHHHHH

Таблица 1. Ингибирование биохимической активности киназ ULK1 и ULK2 иллюстративными соединениями из таблицы G.

№ примера (соединения)	ULK1.2	ULK1.3	ULK2.2
1	++		++++
2	+		++
3	+		
4	+		++
5	++		
6	+		++
7	+		+
8	+		++
9	+		
10	+		
11	+++		
12	++		
13	+		
14	+		+
15	++		+++
16	++		+++
17	++		
18	+		++
19	+		
20	++		
21	++		+++
22	+++		
23	++		
24	+++		
25	+		++
26	+		++

27	++		+++
28	++		
29	++++		
30	+++		
31	+		
32	++		+++
33	+++		
34	+		
35	++		
36	++		
37	+		
38	++++		
39	+++		
40	+		
41	++		+++
42	++		
43	++		
44	++		+++
45	+++		
46	+++		
47	+		
48	+		
49	+		
50	++		
51	+		++
52	+		
53	++		+++
54	++		
55	+++		
56	+++		
57	+++		
58	+++		
59	++		
60	++		+++
61	++	++	+++
62	+++		
63	++++		
64	++		++++
65	+		
66	++		+++
67		++++	
68	++	++	+++
69	++++		
70	++		
71		++	

72		++	
73		+++	
74	++		
75		++++	
76		++++	
77	+		+
78	+		+
79	+		+
80	+		+++
81	+		+
82	+++		
83	+		+
84	+++		
85	+		
86	++		+++
87	++		
88	+		
89	+		
90	+		
91	+		+++
92	+		
93	+		
94	+		
95	+		
96	++		
97	+		
98	+++		
99	+		+++
100	++		+++
101	+		
102	+	+	++
103	++		++
104	++		++
105	++		++++
106	++		+++
107	++		+++
108	++		++++
109	++		
110	++++		
111	++++		
112	+++		
113		+++	
114		++++	
115		++++	
116		++++	

117		++	
118		++	
119		++++	
120		++++	
121		+++	
122		+++	
123		++++	
125		++++	
126		++++	
127	+	+	+++
128	+		
129	+++		++++
130	++		+++
131	++		++++
132	+++		
133	+		
134	+++		
135	++++		
136		+	
137		+++	
138		++	
139		++++	
140		++++	
141		+++	
142		++++	
143		+++	
144		+++	
145		+++	
146		+++	
147	+++		++++
148	+++		
149	+++		
150	+++		
151	+		
152	++		
153	+++		
154	++++		
155	+++		
156	++++		
157	++++		
158	++++		
159	++++		
160	++++		
161	++++		
162	++++		

163	+	+	+	+		
164	+	+	+			
165	+	+	+			
166	+					+
167	+	+	+			
168	+	+	+			
169	+	+	+			
170	+	+	+			
171					+	+
172					+	+
173					+	

[000248] Для таблицы 1: «+» относится к IC_{50} , составляющему более 1 нМ и менее или равному 25 нМ; «+ +» относится к IC_{50} , составляющему более 25 нМ и менее или равному 100 нМ; «+ + +» относится к IC_{50} , составляющему более 100 нМ и менее или равному 500 нМ; и «+ + + +» относится к IC_{50} , составляющему более 500 нМ.

Пример 177. Клеточное ингибирование белка-субстрата ATG13 киназы ULK

Уровни pATG13 мутантных клеток KRas A549 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

[000249] A549 (мутант KRAS) клетки рака легкого человека (6000 клеток/лунка) добавляли в 384-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 50 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 10 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,6 мкл на лунку). DMSO (0,6 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 минут со встряхиванием.

[000250] Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и

инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 нм и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 178. Уровни pATG13 мутантных клеток KRas MiaPaCa-2 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

[000251] Клетки рака поджелудочной железы человека MiaPaCa-2 (10000 клеток/лунка) добавляли в 384-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 50 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллином G, 100 мкг/мл стрептомицином и 2,5% лошадиной сывороткой и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 10 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,6 мкл на лунку). DMSO (0,6 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 минут со встряхиванием.

[000252] Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по

каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 нм и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 179. Уровни pATG13 мутантных клеток KRas HCT-116 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

[000253] Клетки HCT-116 рака толстой кишки человека (10000 клеток/лунка) добавляли в 384-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 50 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 10 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,6 мкл на лунку). DMSO (0,6 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 минут со встряхиванием.

[000254] Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с

использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 нм и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC50.

Пример 180. Уровни pATG13 мутантных клеток BRAF A375 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

[000255] Раковые клетки A375 злокачественной меланомы человека (20000 клеток/лунка) добавляли в 96-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 100 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 100 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,5 мкл на лунку). DMSO (0,5 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат

Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 минут со встряхиванием.

Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 нм и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 181. Уровни pATG13 мутантных клеток HRas T24 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

[000256] Клетки рака мочевого пузыря человека T24 (25000 клеток/лунка) добавляли в 96-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 100 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 100 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,5 мкл на лунку). DMSO (0,5 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки

промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 минут со встряхиванием.

[000257] Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 нм и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Таблица 2. Ингибирование киназы ULK в клеточных линиях с мутантным Ras или мутантным BRAF иллюстративными соединениями из таблицы G

№ примера (соединения)	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA	A375 pATG13 ELISA
3	+				
4	++++				
6	+	+	++		
7	+		++		
8	+			+	+
9	++++				

12	+++				
13	++				
14	+++		+		
15	+	+	+	+	+
16	++	+			
17	++				
18	++			++	+
20	++				
21	+++	++	++		
25	+				
26	++++				
27	++++				
31	++				
32	++	+	+	+	
40	+++	+	+		
44	++	++			
48	++++				
51	++++				
53	++	++	+		++
54	++	++			
58	+++				
60	++++	+			
61	++	+	+		+
64	++	+			
66	++	++			
68	+++	+	+	++	++
71	++++	++			
72	++++	++			
74	++++				
77	++				
78	+				
79	+	+	+		
80	+				
81	+				
83	++				
86	++++				
90	+				
91	+++				
94	+				
96	+++	++			
99	++	+			
100	++	++	++	++	
102	++	+	+		
103	++++				
104	++++				

105	+	+	+	+	+	+	
106	+	+			+		
107	+	+	+	+	+		
108	+	+	+	+	+		
109	+	+	+	+	+		
118	+	+	+				
127	+	+	+	+	+	+	+
129	+	+	+	+			
130	+	+	+	+			
131	+	+	+	+	+		
133	+		+				
138	+	+	+	+			
152	+	+					
166	+	+					
173	+		+				

[000258] Для таблицы 2: «+» относится к IC_{50} , составляющему более 10 нМ и менее или равному 100 нМ; «+ +» относится к IC_{50} , составляющему более 100 нМ и менее или равному 300 нМ; «+ + +» относится к IC_{50} , составляющему более 300 нМ и менее или равному 600 нМ; и «+ + + +» относится к IC_{50} , составляющему более 600 нМ.

Пример 182. Биохимический анализ в отношении LRRK2 (SEQ. ID NO. 4)

[000259] Активность киназы LRRK2 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза АТФ окисления NADH (например, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 26,4 нМ LRRK2 (Thermo Fisher), 0,1 мМ пептидного субстрата (RLGRDKYKTLRQIRQ), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ АТФ в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ DTT, 0,004% (вес/объем) BSA и 0,004% Triton X-100). Ингибирование LRRK2 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждом значении концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*m. e.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения в Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка LRRK2 (остатки 970-2528; SEQ. ID NO. 4)

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPN
LPYYIDGDVKLTQSMAPRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKD

FETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLD
 AFPKLVCFFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTS
 YKKAGTMHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQNAL
 TSFPQQLCETLKSLTHLDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDPTVKCPT
 LKQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPRLRLKELKILNLSKNHISSE
 NFLEACPKVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCEAILNLPHLRSLDMSSND
 IQYLPGPAHWKSLNLRLLFSHNQISILDSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIPPEIGCLE
 NLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPDLDELHLNFDKFKHIGCKAKDIIRFLQQRLKK
 AVPYNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVGIDVKDWPIQIRDKRK
 RDLVLNVWDFAGREEFYSTHPHMTQRALYLAVYDL SKGQAEVDAMKPWLFNIKARA
 SSSPVILVGTHLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNATEESDALAKL
 RKTINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFPVIDRKRLQLVRENQL
 QLDENELPHAVHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKH
 PKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLDHRPVIELP
 HCENSEIIIRLYEMPYFPMGFWSRLINRLLEISPYMLSGRERALRPNRMYWRQGIYLNWS
 PEAYCLVGSEVLNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEG
 ETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPQRLTIPISQIAPDLILADL
 PRNIMLNNDLEFEQAPEFLLGDGSFGSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQELVV
 LCHLHHPISLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRTLQHRIALHVADGL
 RYLHSAMIIYRDLKPHNVLLFTLYPNAIIAKIADYGIAQYCCRMGIKTSEGTGPFRAPEV
 ARGNVIYNQQADVYSFGLLLYDILTTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAP
 WPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRILLPKNVIVECMVATHHNSR
 NASIWLGCGHTRGQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGT
 LLVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNSFSKQSKQKNFLLVGTADGKLAIFEDKTVKL
 KGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRSTQL
 FSYAAFSDSNITVVVDALYIAKQNSPVVEVWDKKTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENK
 ESKHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTA
 QLGSLKNVMLVLGYNRKNTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAE
 KMRRTSVE

Таблица 3. Данные IC₅₀ в отношении LRRK2

№ примера (соединения)	LRRK2
1	++++
8	++
23	++++
26	+++
29	++++
33	+++
38	++++
39	++++
45	++++
56	++++

62	++++
64	+++
67	+
69	++++
73	+++
76	++++
80	++
84	++++
98	++
104	+++
110	++
111	++++
113	++
114	++++
115	++++
116	++++
118	+
122	++
123	++++
125	+
126	++++
132	++++
135	++++
139	++++
140	++++
141	++++
145	+
147	++++
150	++
153	+++
156	+++
157	++++
159	++++
164	+++
165	+++
168	++++
170	+++
171	+++
172	+

[000260] Для таблицы 3: «+» относится к IC_{50} , составляющему более 1 нМ и менее или равному 100 нМ; «++» относится к IC_{50} , составляющему более 100 нМ и менее или равному 300 нМ; «+++» относится к IC_{50} , составляющему более 300 нМ и менее или равному 600 нМ; и «++++» относится к IC_{50} , составляющему более 600 нМ.

Пример 183. Оценка ингибиторов ULK при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (PDAC) *in vitro* и *in vivo*

[000261] Ингибиторы ULK будут оценены с использованием анализа потока при

PDAC, и IC₅₀ соединений панели из нескольких клеточных линий PDAC, включая клетки, полученные из первичных опухолей Trp53^{lox/+}, LSL-Kras^{G12D}, Rosa-rtTA^{LSL}, p48Cre⁺), будет определена с применением анализа клоногенности 2D и анализа с использованием органоидов 3D, в отсутствие или в присутствии траметиниба.

[000262] Будет оценено ингибирование аутофагического потока с применением репортеров потока в опухолях PDAC *in vivo* с применением сингенных ортотопических моделей после однократной дозы и многократных доз.

[000263] Терапевтическая эффективность ингибиторов ULK в моделях PDAC будет оценена посредством (i) оценки кинетики опухоли PDAC, ксенотрансплантированной подкожно; (ii) оценки кинетики опухоли PDAC (черные мыши C57 с имплантированным KPC), ксенотрансплантированной ортотопически в поджелудочной железе в сингенных моделях; (iii) оценки кинетики роста опухоли в сингенных моделях с использованием ингибиторов ULK и ингибиторов MEK; (iv) оценки соединений в локальной модели PDAC; (v) оценки гистологических изменений в микроокружении опухоли; (vi) оценки изменений в инфильтратах иммунных клеток в опухолях при ингибировании ингибиторами ULK; (vii) оценки эффективности ингибиторов ULK в комбинации с блокировкой точек иммунного ответа.

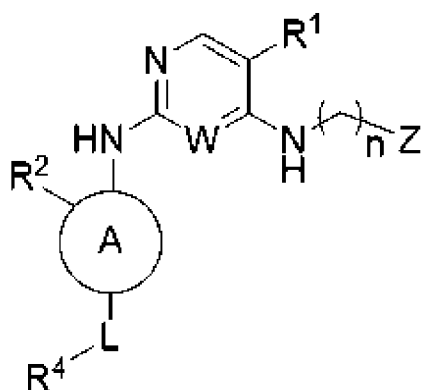
ЭКВИВАЛЕНТЫ

[000264] Хотя конкретные варианты осуществления были рассмотрены, предоставленное выше описание является иллюстративными и неограничивающими. Множество вариаций вариантов осуществления будут ясны специалистам в данной области при прочтении данного описания. Полный объем раскрытого должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения, наряду с ее полным объемом эквивалентов, и описания, наряду с такими вариациями.

[000265] Если не указано иное, все числа, указывающие количества ингредиентов, условия реакций и т. д., применяемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как модифицированные во всех случаях термином «приблизительно». Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, представленные в данном описании, и прилагаемая формула изобретения являются приблизительными и могут различаться в зависимости от необходимых для получения свойств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное



формулой I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где

A представляет собой 5-членный гетероарил с по меньшей мере одним атомом азота в кольце; W представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅алкила и C₃-C₅циклоалкила, где каждый C₁-C₅алкил и C₃-C₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор;

R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₅алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₅алкенила, C₂-C₅алкинила, C₁-C₅алкокси и C₁-C₅алкокси-C₁-C₅алкила, где каждый C₁-C₅алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₂-C₅алкенил, C₂-C₅алкинил и C₁-C₅алкокси может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор или циано;

R⁴ выбран из группы, состоящей из B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR⁶R⁹, C(O)-NR⁶R⁹, C(O)-B; C(O)-D и CN;

B выбран из N-связанного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и гетероарила, где B может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹;

D выбран из C-связанного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и гетероарила, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹;

каждый вариант R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и гетероцикла, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими

собой фтор;

каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, циано и $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо;

каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_5 алкокси- C_2 - C_5 алкила, $C(=O)R^5$, SO_2R^5 и D, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор;

каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{10} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_5 циклоалкила;

Z выбран из группы, состоящей из 4-10-членного кольца лактама, где кольцо лактама связано через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR^6 , если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода на 4-членном кольце лактама или 6-10-членном лактаме необязательно замещен одним или более независимыми вариантами R^{36} ;

каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила;

L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m$;

h равняется 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

n равняется 2, 3 или 4; и

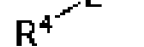
p равняется 2 или 3;

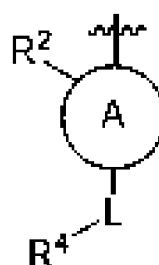
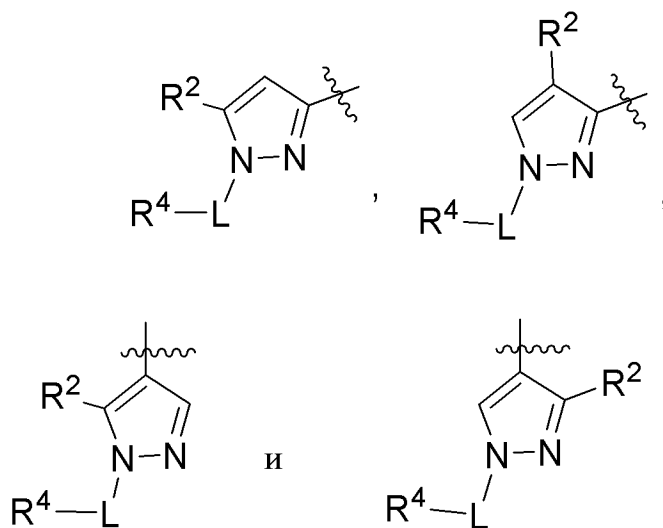
при условии, что: если m равняется 0, то R^4 связан посредством атома C с кольцом A, если m равняется 1, то R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, то R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

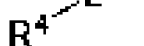
2. Соединение по п. 1, где W представляет собой N.

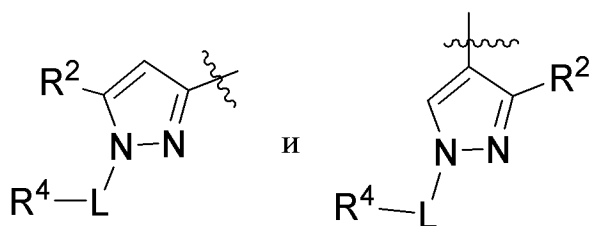
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где A выбран из группы, состоящей из пиразолила, триазолила, тиазолила и оксазолила.



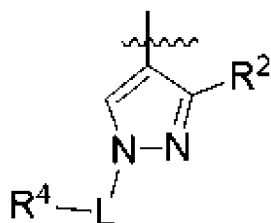
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где  выбран из группы, состоящей из:



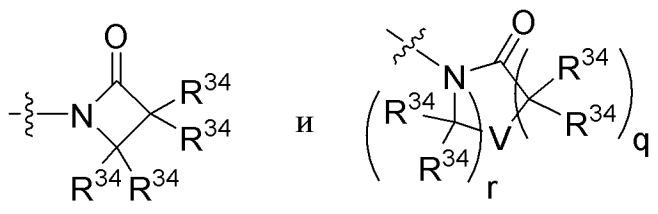
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  выбран из группы, состоящей из:



6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  представляет собой



7. Соединение по любому из пп. 1-6, где Z выбран из:



где

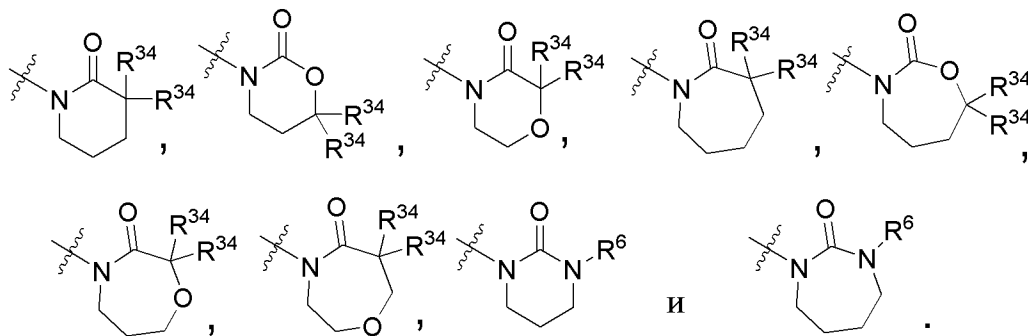
V выбран из группы, состоящей из кислорода, $C(R^{34})_2$ и NR^6 ;

каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила;

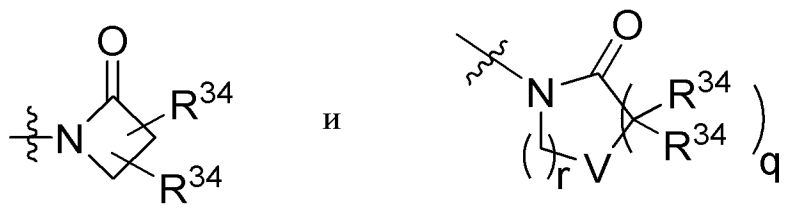
q равняется 0, 1, 2 или 3; и

r равняется 2 или 4.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где Z выбран из группы, состоящей из:



9. Соединение по любому из пп. 1-7, где Z выбран из:



где V выбран из группы, состоящей из кислорода, $C(R^{34})_2$ и NR^6 ;

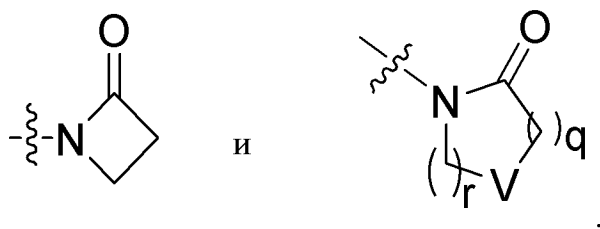
каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36}

независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила;

q равняется 0, 1, 2 или 3; и

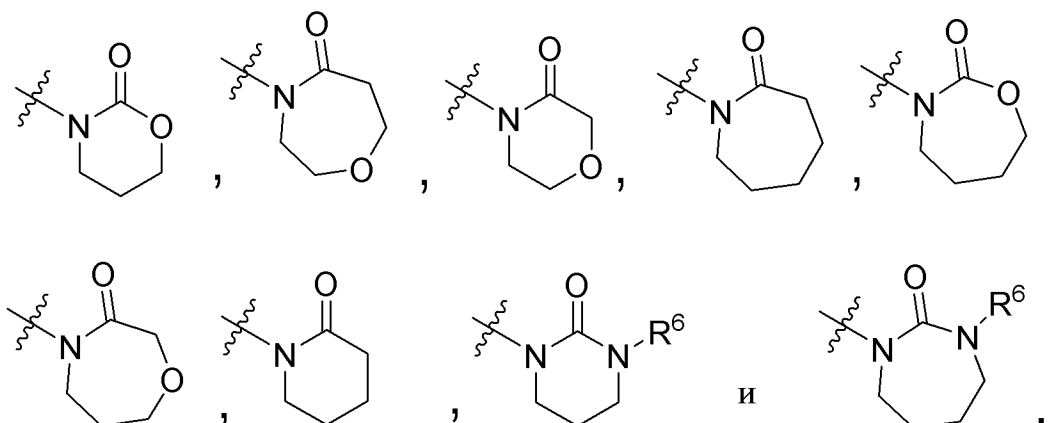
r равняется 2 или 3.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где Z выбран из:



где V выбран из группы, состоящей из кислорода, CH_2 и NR^6 ; q равняется 0, 1, 2 или 3; и r равняется 2 или 3.

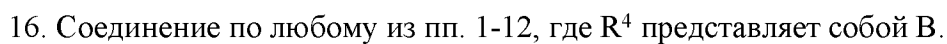
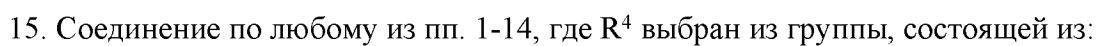
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где Z выбран из группы, состоящей из:



12. Соединение по любому из пп. 1-6, где Z выбран из группы, состоящей из 4-10-членного кольца лактама, связанного через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR^6 , если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода на 4-10-членном лактаме необязательно замещен с помощью R^{36} .

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^4 представляет собой D.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^4 выбран из группы, состоящей из:

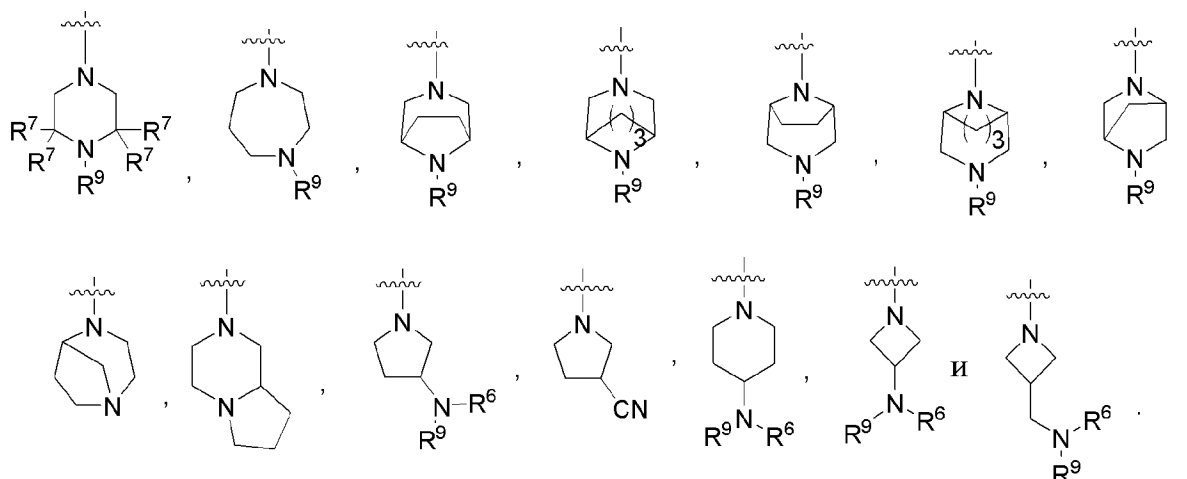


Chemical structures 1-20 are shown, representing various substituted heterocyclic compounds. The structures include:

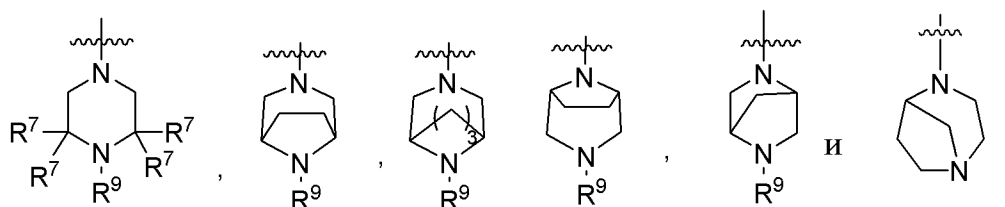
- 1. A complex polycyclic structure with multiple nitrogen atoms, labeled with R^7 and R^9 .
- 2. A piperazine derivative with R^9 substituents.
- 3. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 4. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 5. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 6. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 7. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 8. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 9. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 10. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 11. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 12. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 13. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 14. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 15. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 16. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 17. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 18. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 19. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .
- 20. A bicyclic structure with a nitrogen atom, labeled with R^9 .

где μ равняется 1 или 2.

18. Соединение по любому из пп. 1-12 и пп. 16-17, где R^4 выбран из группы, состоящей из:



19. Соединение по любому из пп. 1-12 и пп. 16-18, где R^4 выбран из группы, состоящей из:



20. Соединение по любому из пп. 1-15, где m равняется 0.

21. Соединение по любому из пп. 1-15, где m равняется 1.

22. Соединение по любому из пп. 1-19, где m равняется 2.

23. Соединение по любому из пп. 1-19, где m равняется 3.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_5 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где C_1 - C_5 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор.

25. Соединение по любому из пп. 1-24, где R^1 представляет собой CF_3 .

26. Соединение по любому из пп. 1-24, при этом R^1 представляет собой галоген.

27. Соединение по любому из пп. 1-24, где R^1 представляет собой бром.

28. Соединение по любому из пп. 1-24, где R^1 представляет собой циклопропил.

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_5 алкила, H и C_3 - C_4 циклоалкила.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_4 циклоалкила.

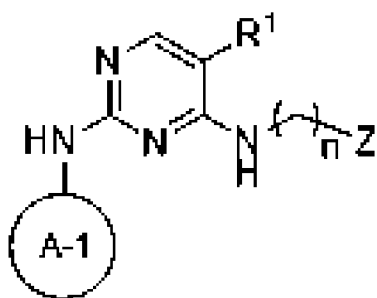
31. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^2 представляет собой галоген.

32. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^2 представляет собой бром.

33. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^2 представляет собой хлор.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, где n равняется 3.

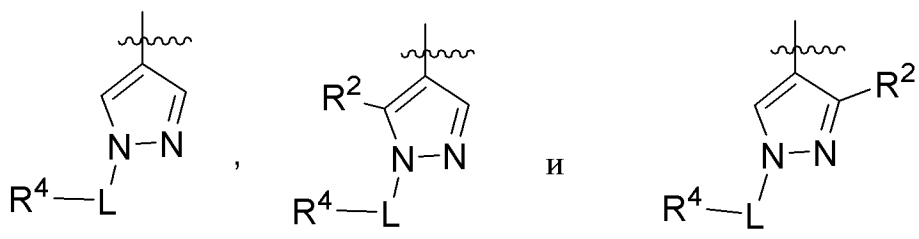
35. Соединение, представленное



формулой II,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

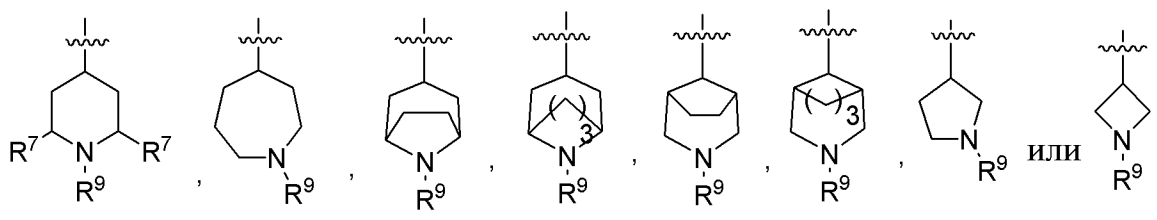
A-1 выбран из группы, состоящей из:



R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅алкила и C₃-C₅циклоалкила, где каждый C₁-C₅алкил и C₃-C₅циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор;

R² выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₂алкила и C₃-C₄циклоалкила;

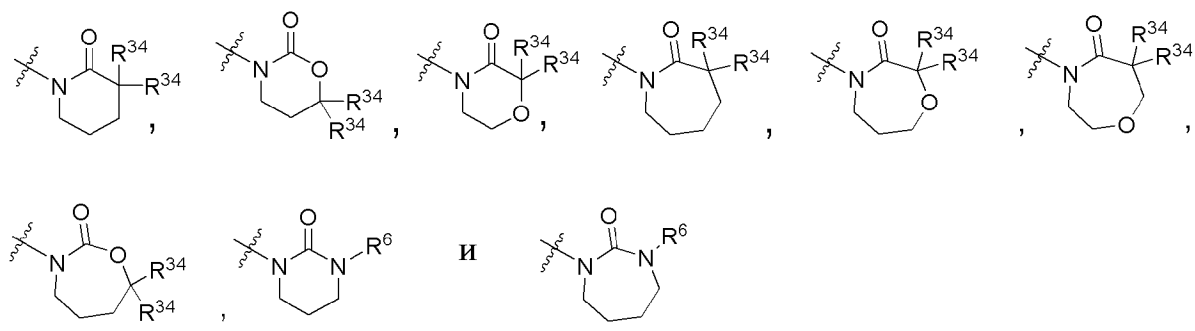
R⁴ выбран из группы, состоящей из:



каждый вариант R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R⁷ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо;

каждый вариант R⁶ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила, где каждый C₁-C₆алкил и C₃-C₆циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор;

Z выбран из группы, состоящей из:



каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила;

L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m-$;

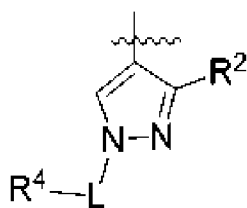
каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{10} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_5 циклоалкила;

m равняется 0, 1, 2 или 3; и

n равняется 2, 3 или 4;

при условии, что: если m равняется 0, то R^4 связан посредством атома C с пирозольным кольцом, если m равняется 1, то R^4 связан посредством атома C с L, и если m равняется 2 или 3, то R^4 связан посредством атома N или связан посредством атома C с L.

36. Соединение по п. 35, где A-1 представляет собой



37. Соединение по п. 35 или п. 36, где n равняется 3.

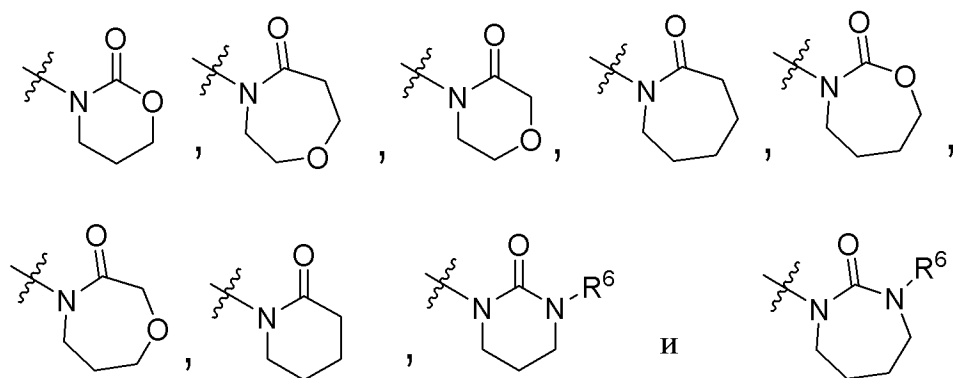
38. Соединение по любому из пп. 35-37, где m равняется 0.

39. Соединение по любому из пп. 35-37, где m равняется 1.

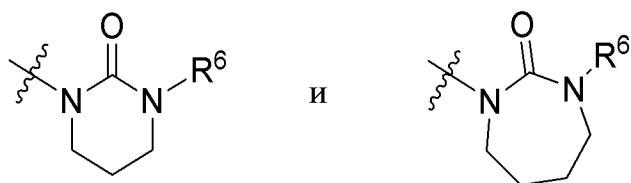
40. Соединение по любому из пп. 35-37, где m равняется 2.

41. Соединение по любому из пп. 35-37, где m равняется 3.

42. Соединение по любому из пп. 35-41, где Z выбран из группы, состоящей из:

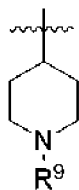


43. Соединение по любому из пп. 35-42, где Z выбран из группы, состоящей из:

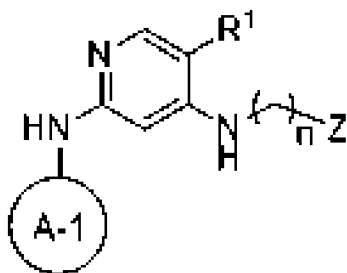


44. Соединение по любому из пп. 35-43, где R^1 выбран из группы, состоящей из CF_3 , CF_2H , хлора, брома и циклопропила.

45. Соединение по любому из пп. 35-43, где R^4 представляет собой



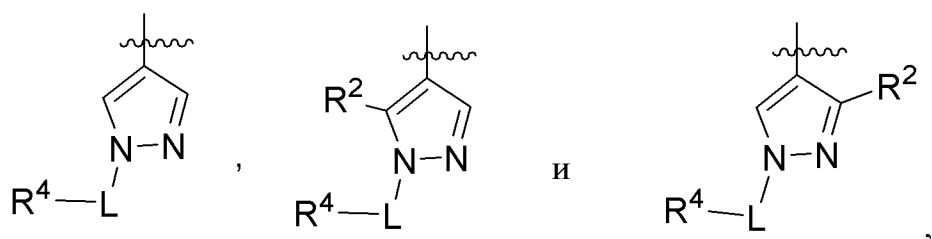
46. Соединение, представленное



формулой III,

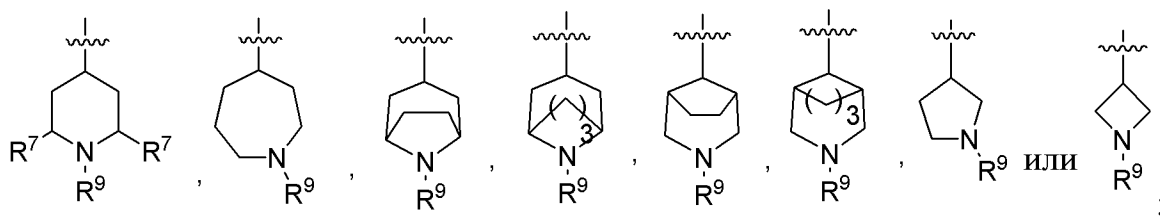
или его фармацевтически приемлемая соль, где

A-1 выбран из группы, состоящей из:



R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_5 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_5 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор;

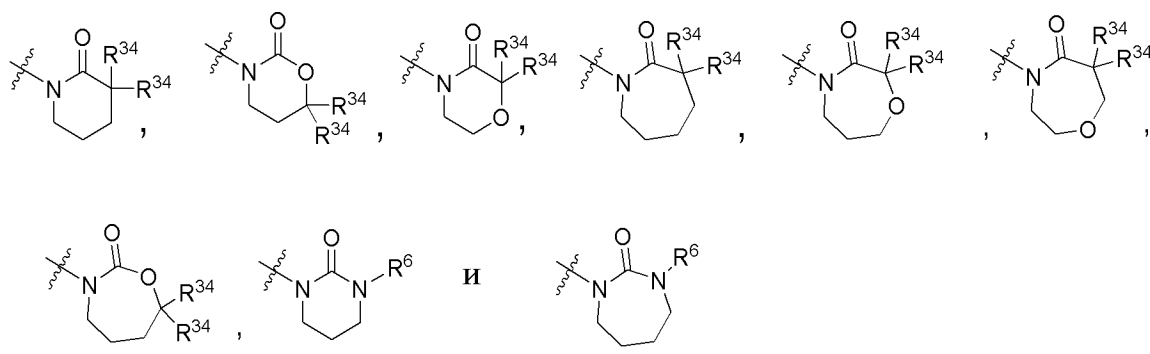
R^2 выбран из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена; R^4 выбран из группы, состоящей из:



каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо;

каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор;

Z выбран из группы, состоящей из:



каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, и где каждый C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила;

L представляет собой $-(C(R^{10})_2)_m-$;

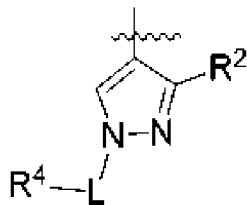
каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 алкил и C_3 - C_5 циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{10} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_5 циклоалкила;

m равняется 0, 1, 2 или 3; и

n равняется 2, 3 или 4;

при условии, что: если m равняется 0, то R⁴ связан посредством атома С с пиразольным кольцом, если m равняется 1, то R⁴ связан посредством атома С с L, и если m равняется 2 или 3, то R⁴ связан посредством атома N или связан посредством атома С с L.

47. Соединение по п. 46, где A-1 представляет собой



48. Соединение по п. 46 или п. 47, где n равняется 3.

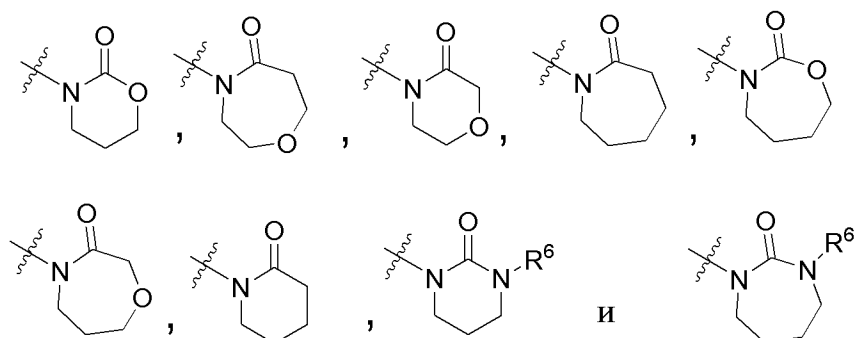
49. Соединение по любому из пп. 46-48, где m равняется 0.

50. Соединение по любому из пп. 46-48, где m равняется 1.

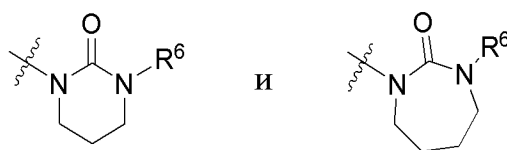
51. Соединение по любому из пп. 46-48, где m равняется 2.

52. Соединение по любому из пп. 46-48, где m равняется 3.

53. Соединение по любому из пп. 46-52, где Z выбран из группы, состоящей из:

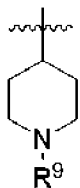


54. Соединение по любому из пп. 46-53, где Z выбран из группы, состоящей из:

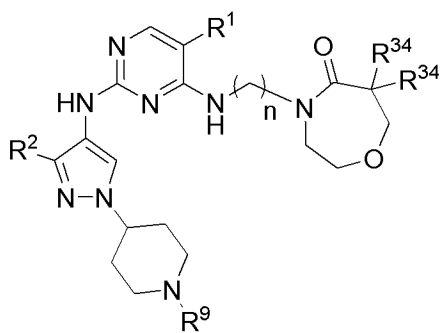


55. Соединение по любому из пп. 46-54, где R¹ выбран из группы, состоящей из CF₃, CF₂H, хлора, брома и циклопропила.

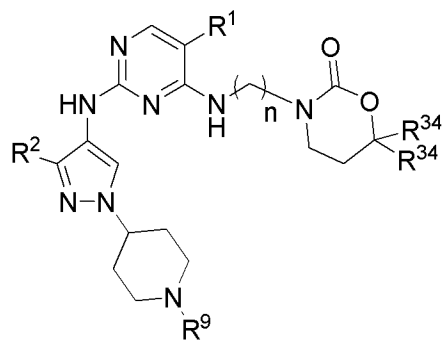
56. Соединение по любому из пп. 46-55, где R⁴ представляет собой



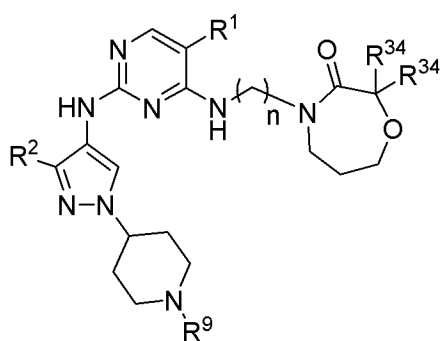
57. Соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из:



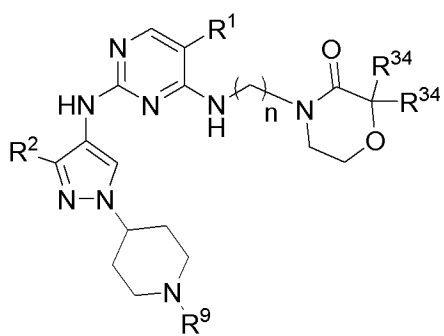
Формула ПА.1



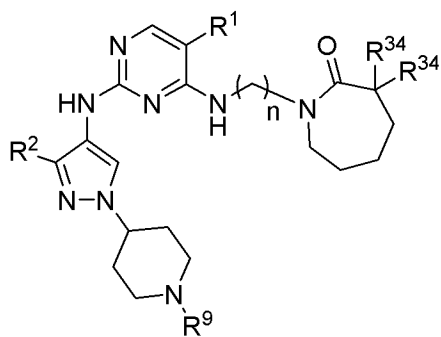
Формула ПА.2



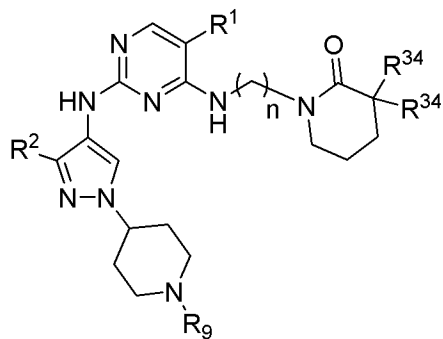
Формула ПА.3



Формула ПА.4

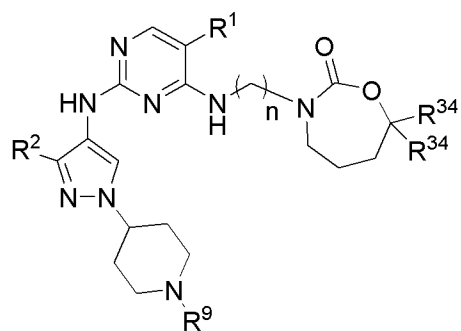


Формула ПА.5



Формула ПА.6

и



Формула ПА.7

где

каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

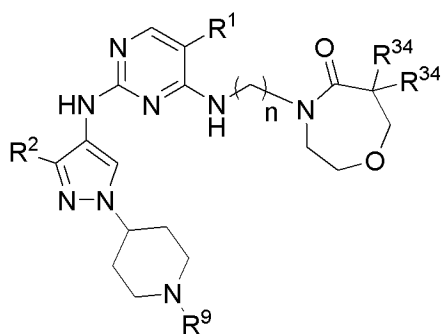
каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена;

каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила;

каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и

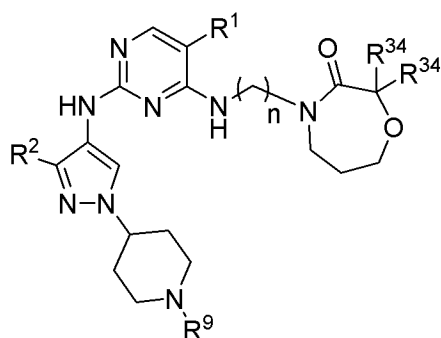
n равняется 3.

58. Соединение по п. 57, где соединение представлено



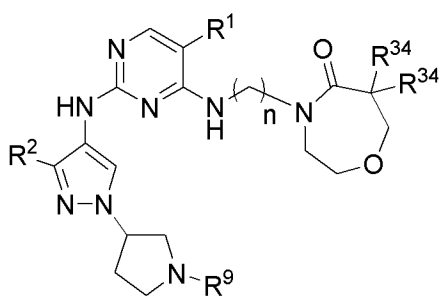
формулой ПА.1

59. Соединение по п. 57, где соединение представлено

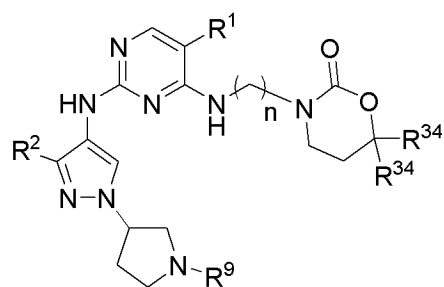


формулой ПА.3

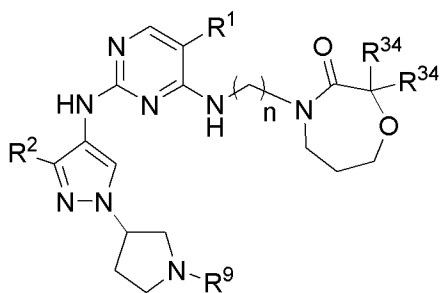
60. Соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из:



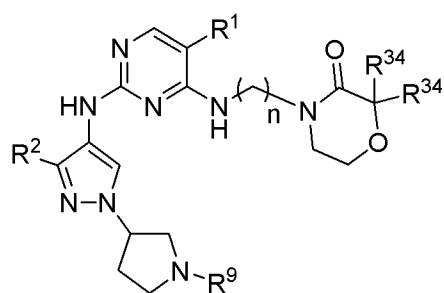
Формула ПА.10



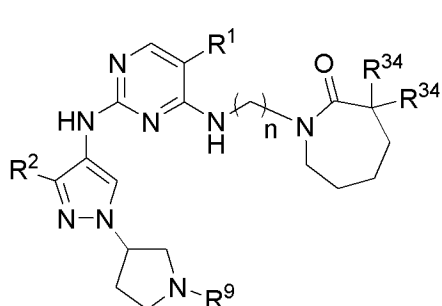
Формула ПА.11



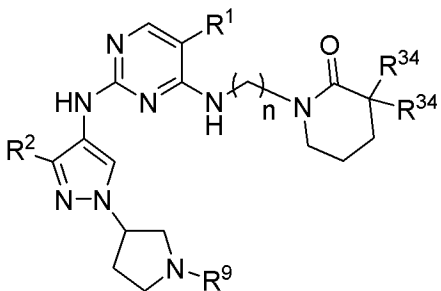
Формула ПА.12



Формула ПА.13

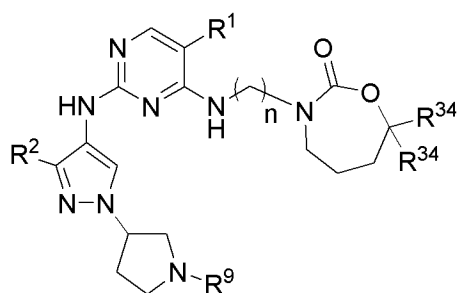


Формула ПА.14



Формула ПА.15

и



Формула ПА.16

где

каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

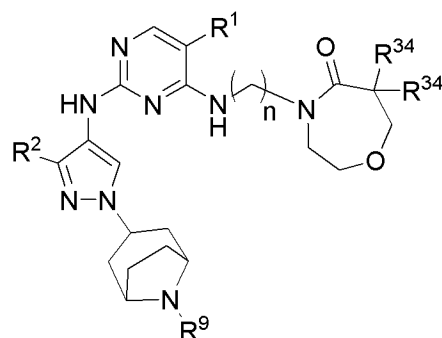
каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена;

каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила;

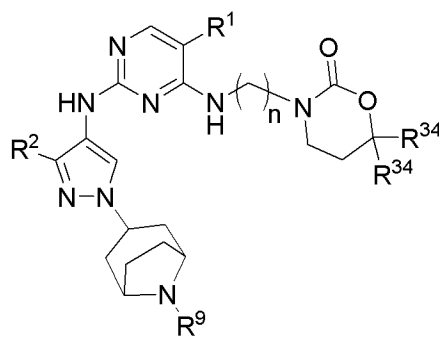
каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и

n равняется 3.

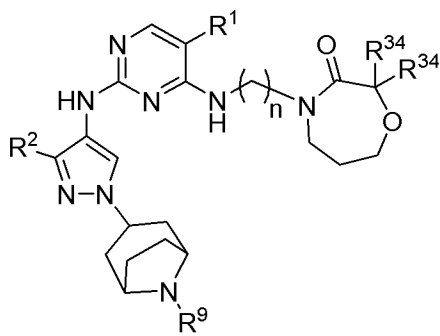
61. Соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из:



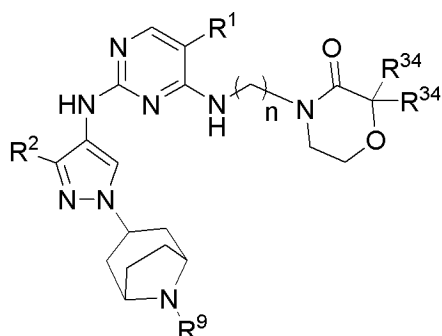
Формула ПА.19



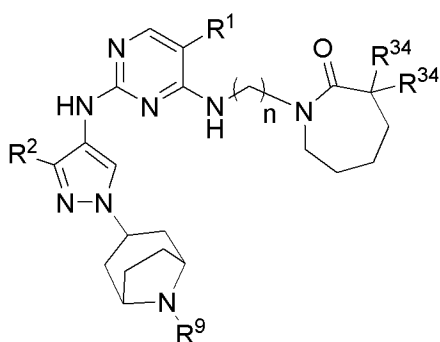
Формула ПА.20



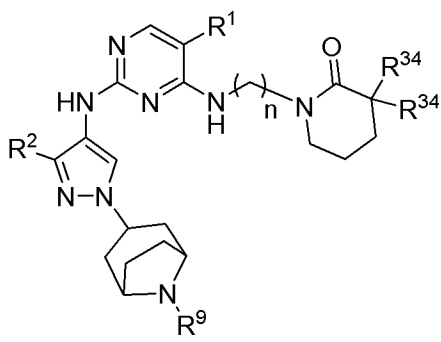
Формула ПА.21 ,



Формула ПА.22

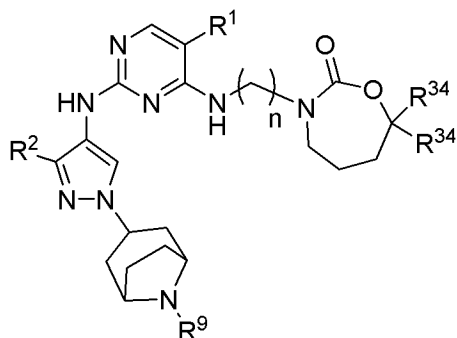


Формула ПА.23 ,



Формула ПА.24

и



Формула ПА.25 ,

где

каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

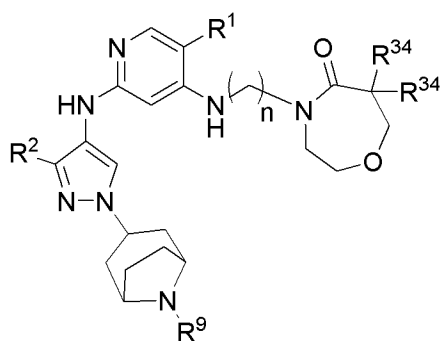
каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, C_3 - C_4 циклоалкила и галогена;

каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила;

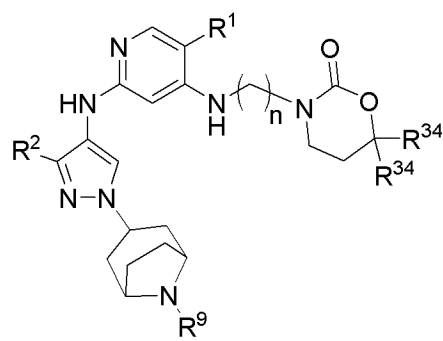
каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_5 циклоалкила; и

n равняется 3.

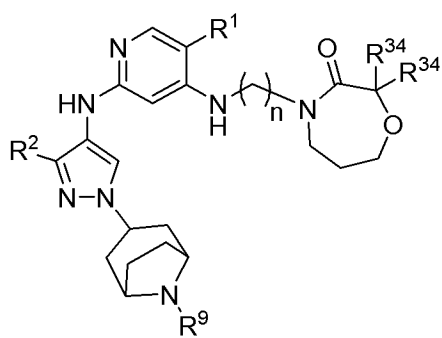
62. Соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из:



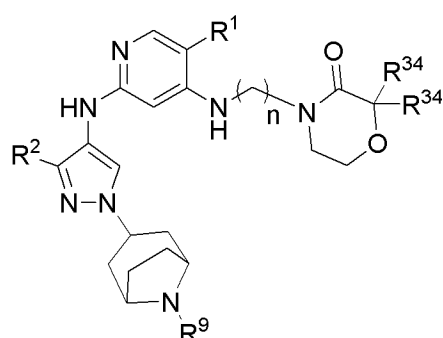
Формула IIIA.19



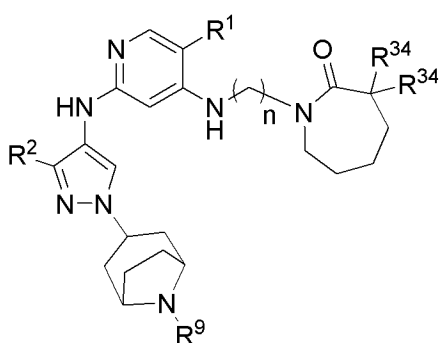
Формула IIIA.20



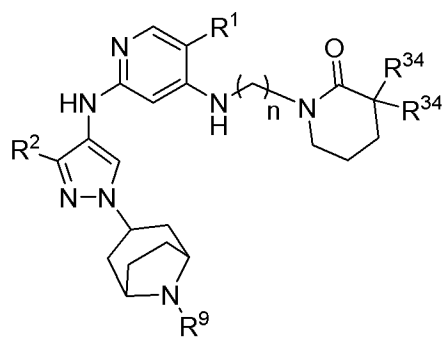
Формула IIIA.21



Формула IIIA.22

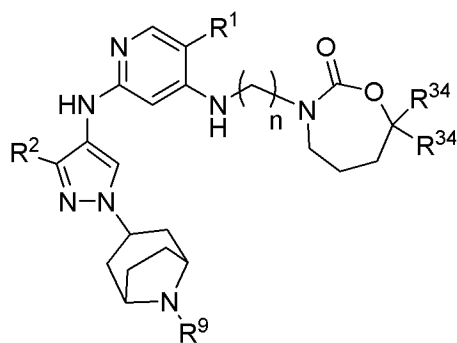


Формула IIIA.23



Формула IIIA.24

и



Формула IIIA.25

где

каждый вариант R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 ,

CF₂H и циклопропила;

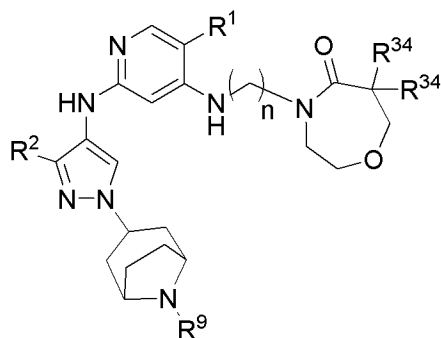
каждый вариант R² независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₂алкила, C₃-C₄циклоалкила и галогена;

каждый вариант R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₃алкила и C₃-C₅циклоалкила;

каждый вариант R³⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₃алкила и C₃-C₅циклоалкила; и

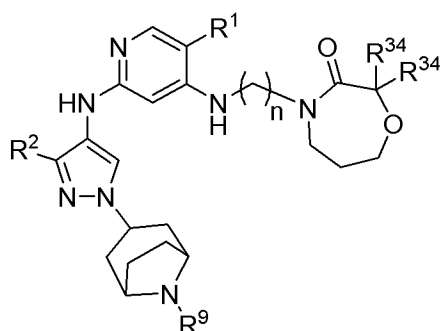
n равняется 3.

63. Соединение по п. 62, где соединение представлено



формулой IIIA.19

64. Соединение по п. 62, где соединение представлено



формулой IIIA.21

65. Соединение, выбранное из группы, состоящей из 1-(3-((5-циклопропил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-

[illegible]

ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((5-бром-2-((1-(1-этилпирролидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((2-((3-метил-1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, рац-(R)-1-(3-((2-((1-(1-этилпирролидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамида, 3-(3-((2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((1-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она, 3-(3-((2-((3-этил-1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-бром-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-хлор-2-((3-этил-1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)морфолин-3-она, 4-(3-((5-циклопропил-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)морфолин-3-она, 4-(3-((5-циклопропил-2-((3-этил-1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)морфолин-3-она, 1-(3-((2-((1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-этилпиперидин-4-

ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((5-
циклопропил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-
1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-
(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-
1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-
изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-
((2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-
(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-циклобутилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-
((2-((1-(1-циклопентилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-(втор-
бутил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, (S)-1-(3-((2-((1-(1-изопропилпирролидин-3-ил)-3-метил-
1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-
(3-((2-((1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((3-
метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-
((2-((3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-
метил-d3-пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азепан-2-она, 4-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-
4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 1-(3-
((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-
4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она,
4-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-
4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, (R)-4-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-
ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-
оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
(3-((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
(R)-4-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпиролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)
оксиазепан-3-она),
4-(3-(((5-циклопропил-2-((1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пи
разол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-циклопропил-2-((3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)а
мино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-циклопропил-2-((1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-и
л)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-о
на, (R)-4-(3-
(((5-бром-2-((3-метил-1-(1-метилпиролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)п
римидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-циклопропил-2-((3-этил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пира
зол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-хлор-2-((3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)ам
ино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-бром-2-((3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)ам
ино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-бром-2-((1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-и
л)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((5-хлор-2-((1-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-и
л)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
4-(3-(((2-((1-(2-(диэтиламино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-
5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она,
2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-
ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропанотида, 3-(3-((2-((4-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-
1Н-пиразол-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксанин-
2-она, 4-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-(3-((2-((1-(1-
изобутилетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)пиролидин-2-она, 4-(3-((2-((3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-
пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-
она, 4-(3-((2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((1-(1-
изопропилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1-(3-((5-(дифторметил)-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((3-метил-1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((1-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 4-(3-((2-((2-(3-(диметиламино)пропил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(диметиламино)этил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((5-этил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(азетидин-1-илметил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тиазол-2-карбоксамида, 4-(3-((2-((2-(3-(диметиламино)пропил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-(диметиламино)этил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-

она, 4-(3-((2-((2-(метил(2-(метилсульфонил)этил)амино)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-морфолинооксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(метил(2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-((диметиламино)метил)оксазол-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)оксазол-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 2-(диметиламино)-N-метил-N-(5-((4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)оксазол-2-ил)ацетамида, 1-(3-((2-((1-(1-(диметилглицил)пирролидин-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-2-она, 3,3-диметил-1-(3-((2-((5-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 4-(3-((2-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((3-фтор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((3-метокси-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-3-карбонитрила, 4-(3-((2-((3-этинил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 3-(3-((2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-винил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((3-циклопропил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 8-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-4-окса-8-азаспиро[2.6]нонан-9-она, 8-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-5-окса-8-азаспиро[2.6]нонан-9-она, 9-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-5-окса-9-азаспиро[3.6]декан-10-она, 9-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-

[illegible]

(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-((3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрила, 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрила, 6-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)никотинонитрила, 4-(3-((5-циклопропил-2-(3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-3-карбонитрила, 4-(3-((2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 3-(3-((2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 2-метил-2-(3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамида, 4-(3-((2-((2-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)-5-метилтиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((5-метил-2-(метил(2-(метилсульфонил)этил)амино)тиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-5-метилтиазол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((4-((3-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-3-карбонитрила, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((5-(дифторметил)-2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-метил-4-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-дiazепан-5-она и 4-метил-1-(3-((2-((3-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-дiazепан-2-она или их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, стереоизомеров или таутомеров.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-65 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-65,

одно или более дополнительных терапевтических средств и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

68. Фармацевтическая композиция по п. 67, где фармацевтическая композиция содержит одно дополнительное терапевтическое средство.

69. Фармацевтическая композиция по п. 67 или п. 68, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор пути с участием MAPKAP.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, где ингибитор пути с участием MAPKAP выбран из группы, состоящей из ингибитора MEK, ингибитора ERK, ингибитора RAF и ингибитора Ras.

71. Фармацевтическая композиция по п. 70, где ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, биниметиниба и их фармацевтически приемлемых солей.

72. Фармацевтическая композиция по п. 70, где ингибитор ERK выбран из группы, состоящей из уликсертиниба, SCH772984, LY3214996, равоксертиниба, VX-11e и их фармацевтически приемлемых солей.

73. Фармацевтическая композиция по п. 70, где ингибитор RAF выбран из группы, состоящей из LY3009120, LXN254, RAF709, дабрафениба, вемурафениба и их фармацевтически приемлемых солей.

74. Фармацевтическая композиция по п. 70, где ингибитор Ras выбран из группы, состоящей из AMG-510, MRTX849 и их фармацевтически приемлемых солей.

75. Фармацевтическая композиция по п. 67 или п. 68, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

76. Фармацевтическая композиция по п. 67 или п. 68, где дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из антитубулиновых средств, винорелбина, ДНК-алкилирующих средств, ДНК-интеркалирующих средств, 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азациитидина, гемцитабина и метотрексата.

77. Способ лечения опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-65.

78. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-65.

79. Способ по п. 78, где рак выбран из группы, состоящей из гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака пищевода, рака желудка, видов меланомы, видов глиомы, видов глиобластомы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, видов рака легких, видов рака молочной железы, видов рака почки, видов рака печени, видов остеосаркомы, множественных миелом, видов карциномы шейки матки, видов рака, образующих метастазы в костях, папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого и видов колоректального рака.

80. Способ по п. 78 или п. 79, где рак является метастатическим.

81. Способ лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из

гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака пищевода, рака желудка, видов меланомы, видов глиомы, видов глиобластомы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, видов рака легких, видов рака молочной железы, видов рака почки, видов рака печени, видов остеосаркомы, множественных миелом, видов карциномы шейки матки, видов рака, образующих метастазы в костях, папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого и видов колоректального рака, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-65.

82. Способ по любому из пп. 77-62, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств.

83. Способ по п. 82, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор пути с участием MAPKAP.

84. Способ по п. 83, где ингибитор пути с участием MAPKAP выбран из группы, состоящей из ингибитора MEK, ингибитора ERK, ингибитора RAF и ингибитора Ras.

85. Способ по п. 83, где ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, биниметиниба и их фармацевтически приемлемых солей.

86. Способ по п. 83, где ингибитор ERK выбран из группы, состоящей из уликсертиниба, SCH772984, LY3214996, равоксертиниба, VX-11e и их фармацевтически приемлемых солей.

87. Способ по п. 83, где ингибитор RAF выбран из группы, состоящей из LY3009120, LXH254, RAF709, дабрафениба, вемурафениба и их фармацевтически приемлемых солей.

88. Способ по п. 83, где ингибитор Ras выбран из группы, состоящей из AMG-510, MRTX849 и их фармацевтически приемлемых солей.

89. Способ по п. 82, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

90. Способ по п. 89, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из антитубулиновых средств, винорелбина, ДНК-алкилирующих средств, ДНК-интеркалирующих средств, 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азацитадина, гемцитабина и метотрексата.

По доверенности