

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290173 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.18(22) Дата подачи заявки
2020.08.28

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ПИРАЗОЛОНА И ПИРИМИДИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910578299.1

(32) 2019.06.28

(33) CN

(86) PCT/CN2020/112034

(87) WO 2020/259724 2020.12.30

(88) 2021.02.18

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ХОЛДИНГ КО., ЛТД. (CN)

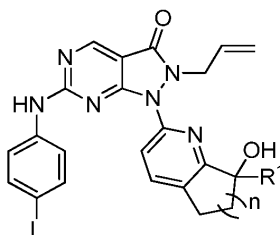
(72) Изобретатель:

Ван Цянь, Хо Гоюн, Ся Гуансинь, Лоу
Цзянсун, Шу Сыцзе, Гэ Хуэй, Чжан
Линь, Ши Чэнь, Чжан Чжихуэй, Мао
Юй, Чжан Бинбинь, Юй Цзяньсинь,
Лю Яньцзюнь, Кэ Ин, Чжан Чи (CN)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,
Прищепный С.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыто соединение пиразолонa и пиримидина, способ их получения и их применение. В настоящем изобретении предлагается соединение пиразолонa и пиримидина формулы (I), причем указанное соединение обладает лучшей ингибирующей активностью в отношении киназы WEE1.



A1

202290173

202290173

A1

СОЕДИНЕНИЕ ПИРАЗОЛОНА И ПИРИМИДИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по Китайской патентной заявке CN201910578299.1, поданной 28 июня 2019 г. Содержание Китайской патентной заявки полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область Техники

[0002] Настоящее изобретение относится к пиримидиновому соединению, конденсированному с пиразолоном, способу его получения и его применению.

Уровень Техники

[0003] Клеточный цикл тесно связан с процессом восстановления повреждения ДНК. Клеточный цикл относится ко всему процессу клеточного деления, который делится на две стадии: интерфазу и митотическую фазу (М). Контрольная точка клеточного цикла является ключевой точкой для регулирования клеточного цикла, ее основная функция заключается в том, чтобы гарантировать, что каждое событие в цикле может быть завершено вовремя и упорядоченно, а также в корректировке состояния клетки для адаптации к внешней среде.

[0004] Основные контрольные точки клеток следующие: 1) контрольная точка G1/S, которая у млекопитающих называется точкой R (рестрикционной) и контролирует клетки от статической фазы G1 до фазы синтеза ДНК; 2) контрольная точка S-фазы: завершена ли репликация ДНК; 3) контрольная точка G2/M: это контрольная точка, которая регулирует переход клетки к стадии деления; 4) средне-поздняя контрольная точка: также называемая контрольной точкой сборки веретена, если центромера неправильно соединена с веретеном, это вызовет прерывание клеточного цикла. Если есть отклонения в некоторых процессах цикла клеточного деления, такие как повреждение ДНК, контрольная точка вовремя почувствует это и начнет восстановление. Белок P53 является важным белком, который регулирует контрольную точку G1, когда ДНК повреждена, белок P53 предотвращает переход клеток в S-фазу и активирует механизм восстановления ДНК, что очень важно для поддержания целостности клеточного генома. Однако, поскольку в опухолевых клетках часто существует мутация P53, которая делает дефектной контрольную точку G1, следовательно, регуляция цикла клеточного деления в мутантных клетках P53 зависит от контрольной точки G2/M.

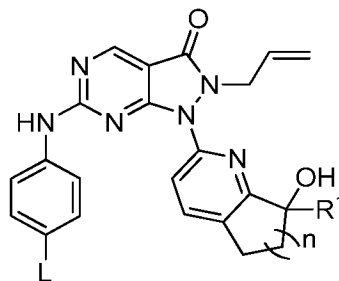
[0005] Киназа WEE1 представляет собой белок, регулирующий клеточный цикл, который может регулировать состояние фосфорилирования циклинзависимой киназы 1 (CDK1), тем самым регулируя активность комплекса CDK1 и циклина B, реализуя регуляцию клеточного цикла и играя важную роль в регуляции контрольных точек повреждения ДНК. WEE1 является ключевым геном в блоке фазы G2/M, играет важную роль в мониторинге и сверхэкспрессируется при некоторых видах рака, ингибирование или подавление киназы WEE1 может вызвать митотическую катастрофу, поэтому ингибиторы киназы WEE1 играют ключевую роль в противораковой терапии и стали камнем преткновения для разработки противораковых агентов.

[0006] В международных патентных заявках WO2019037678, WO2019028008, WO2018133829, WO2010098367, WO2010067886, WO2008115742, WO2008115738, WO2007126122, WO2007126128 WO2004007499 и других раскрыта часть малой молекулы ингибиторов киназы WEE1, но не существует малой молекулы ингибиторов киназы WEE1 на рынке, и все еще есть потребность в разработке новых ингибиторов киназы WEE1 с хорошей противораковой активностью и высокой безопасностью.

Сущность настоящего изобретения

[0007] Техническая проблема, решаемая настоящим изобретением, заключается в том, что существующие соединения с ингибирующей активностью в отношении киназы WEE1 имеют единую структуру, поэтому в настоящем изобретении предложены пиримидиновое соединение, слитое с пиразолоном, способ его получения и его применение, и соединение обладает лучшей ингибирующей активностью в отношении киназы WEE1.

[0008] Настоящее изобретение относится к пиримидиновому соединению, конденсированному с пиразолоном, представленному формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвату или сольвату его фармацевтически приемлемой соли:



I

[0009] где R¹ представляет собой водород или метил;

[0010] n представляет собой 1 или 2;

[0011] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, C_3-C_{20} циклоалкил, « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 », C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

[0012] m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

[0013] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$, $-SR^{2-8}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

[0014] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, $-(C=O)R^{2-1-1}$, $-S(=O)_2R^{2-1-2}$, $-(C=NR^{2-1-3})R^{2-1-4}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-1-5} ;

[0015] или R^{2-1} и R^{2-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-1-6} ; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-1-7})$; R^{2-1-7} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0016] R^{2-1-1} , R^{2-1-2} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, $-NR^{2-1-1-1}R^{2-1-1-2}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-1-1-3}$;

[0017] $R^{2-1-1-1}$ и $R^{2-1-1-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0018] $R^{2-1-1-3}$ независимо представляет собой галоген, гидроксил, меркапто, циано, амино, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0019] R^{2-1-3} выбран из водорода, циано, $-OH$, C_1-C_7 алкила или C_1-C_7 алкокси;

[0020] R^{2-1-5} и R^{2-1-6} независимо представляют собой циано, галоген, $-NR^{2-1-5-1}R^{2-1-5-2}$, $-OR^{2-1-5-3}$, $-SR^{2-1-5-4}$ или C_1-C_7 алкил;

[0021] $R^{2-1-5-1}$, $R^{2-1-5-2}$, $R^{2-1-5-3}$ и $R^{2-1-5-4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0022] R^{2-3} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$ или «C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-3-4} ;

[0023] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0024] или R^{2-3-1} и R^{2-3-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-3-1-1}$; один или более метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-3-1-2})$; $R^{2-3-1-2}$ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0025] $R^{2-3-1-1}$ независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-3-1-1-1}R^{2-3-1-1-2}$, $-OR^{2-3-1-1-3}$, $-SR^{2-3-1-1-4}$ или C₁-C₇ алкил;

[0026] $R^{2-3-1-1-1}$, $R^{2-3-1-1-2}$, $R^{2-3-1-1-3}$ и $R^{2-3-1-1-4}$ независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇-алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0027] R^{2-3-3} независимо представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0028] R^{2-3-4} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-3-4-1}R^{2-3-4-2}$, $-OR^{2-3-4-3}$, $-SR^{2-3-4-4}$ или C₁-C₇ алкил;

[0029] $R^{2-3-4-1}$, $R^{2-3-4-2}$, $R^{2-3-4-3}$ и $R^{2-3-4-4}$ независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0030] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{2-4-1}$ или C₁-C₇ алкил;

[0031] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0032] R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$, $-OR^{2-5-3}$ или «C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-5-4} ;

[0033] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0034] или R^{2-5-1} и R^{2-5-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-5-1-1}$; один или более метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены

- атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-5-1-2})-$; $R^{2-5-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0035] $R^{2-5-1-1}$ независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-5-1-1-1}R^{2-5-1-1-2}$, $-OR^{2-5-1-1-3}$, $-SR^{2-5-1-1-4}$ или C_1-C_7 алкил;
- [0036] $R^{2-5-1-1-1}$, $R^{2-5-1-1-2}$, $R^{2-5-1-1-3}$ и $R^{2-5-1-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;
- [0037] R^{2-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;
- [0038] R^{2-5-4} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-5-4-1}R^{2-5-4-2}$, $-OR^{2-5-4-3}$, $-SR^{2-5-4-4}$ или C_1-C_7 алкил;
- [0039] $R^{2-5-4-1}$, $R^{2-5-4-2}$, $R^{2-5-4-3}$ и $R^{2-5-4-4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;
- [0040] R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$, $-OR^{2-6-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-6-4} ;
- [0041] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;
- [0042] или R^{2-6-1} и R^{2-6-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-6-1-1}$; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-6-1-2})-$; $R^{2-6-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0043] $R^{2-6-1-1}$ независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-6-1-1-1}R^{2-6-1-1-2}$, $-OR^{2-6-1-1-3}$, $-SR^{2-6-1-1-4}$ или C_1-C_7 алкил;
- [0044] $R^{2-6-1-1-1}$, $R^{2-6-1-1-2}$, $R^{2-6-1-1-3}$ и $R^{2-6-1-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;
- [0045] R^{2-6-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;
- [0046] R^{2-6-4} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-6-4-1}R^{2-6-4-2}$, $-OR^{2-6-4-3}$, $-SR^{2-6-4-4}$ или C_1-C_7 алкил;

[0047] $R^{2-6-4-1}$, $R^{2-6-4-2}$, $R^{2-6-4-3}$ и $R^{2-6-4-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0048] R^{2-7} и R^{2-8} независимо представляют собой водород или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-7-1} ;

[0049] R^{2-7-1} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-7-1-1}R^{2-7-1-2}$, $-OR^{2-7-1-3}$, $-SR^{2-7-1-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

[0050] $R^{2-7-1-1}$, $R^{2-7-1-2}$, $R^{2-7-1-3}$ и $R^{2-7-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0051] R^{2-9} независимо представляет собой $-OR^{2-9-1}$, $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, $-SR^{2-9-4}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-(C=NR^{2-9-6})R^{2-9-7}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0052] R^{2-9-1} , R^{2-9-2} , R^{2-9-3} и R^{2-9-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0053] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-9-5-4}$;

[0054] $R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0055] $R^{2-9-5-4}$ независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, меркапто, циано, амино, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0056] R^{2-9-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{2-9-6-1}$ или C_1 - C_7 алкил;

[0057] $R^{2-9-6-1}$ независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0058] R^{2-9-7} независимо представляет собой $-NR^{2-9-7-1}R^{2-9-7-2}$, $-OR^{2-9-7-3}$, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0059] $R^{2-9-7-1}$ и $R^{2-9-7-2}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0060] или $R^{2-9-7-1}$ и $R^{2-9-7-2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-9-7-1-1}$; один или более метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилом, винилиденом или $-N(R^{2-9-7-1-2})$; $R^{2-9-7-1-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0061] $R^{2-9-7-1-1}$ независимо представляет собой галоген, гидроксил, меркапто, циано, амина, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0062] $R^{2-9-7-3}$ независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0063] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$, $-OR^{2-9-8-3}$, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0064] $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0065] или $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-9-8-1-1}$; один или более метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилом, винилиденом или $-N(R^{2-9-8-1-2})$; $R^{2-9-8-1-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0066] $R^{2-9-8-1-1}$ независимо представляет собой галоген, гидроксил, меркапто, циано, амина, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0067] $R^{2-9-8-3}$ независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0068] в любом из приведенных выше случаев гетероатомы в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле, C_1 - C_7 гетероариле независимо выбирают из одного или более из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

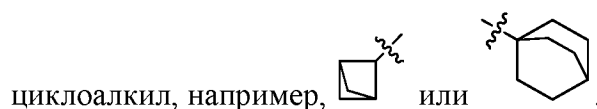
[0069] В определенной схеме некоторые заместители в пиримидиновом соединении, конденсированном с пиразолоном, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли могут дополнительно иметь следующие определения, а определения заместителей не участвуют

ниже, как описано в любой из вышеперечисленных схем (здесь и далее именуемых «в определенной схеме»):

[0070] когда L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 , C_3 - C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{20} моноциклический циклоалкил, C_3 - C_{20} спироциклоалкил, C_3 - C_{20} конденсированный циклоалкил или C_3 - C_{20} мостиковый циклоалкил.

[0071] Моноциклический C_3 - C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, например, циклогексил.

[0072] C_3 - C_{20} мостиковый циклоалкил представляет собой, например, C_5 - C_8 мостиковый



[0073] В определенной схеме:

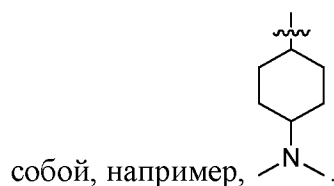
[0074] когда L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 , C_3 - C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{20} насыщенный циклоалкил.

[0075] В определенной схеме:

[0076] когда R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкил представляет собой, например, C_1 - C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, например, метил.

[0077] В определенной схеме:

[0078] когда L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 , R^3 представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$; « C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », представляет

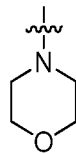


[0079] В определенной схеме:

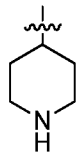
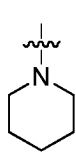
[0080] когда L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3 - C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3 - C_{14} мостиковый гетероциклоалкил.

[0081] Моноциклический гетероциклоалкил C_3 - C_{14} представляет собой, например, « C_3 - C_9 моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3 - C_5 моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например,

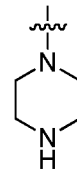
«C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил.



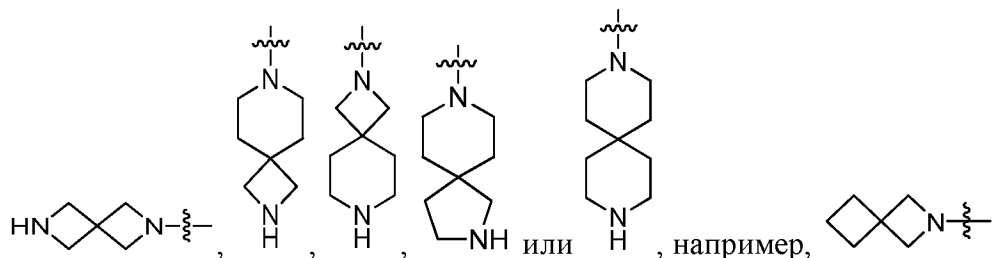
[0082] Морфолинил представляет собой, например, . Пиперидинил представляет



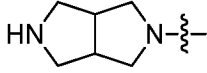
собой, например, или . Пиперазинил представляет собой, например, .

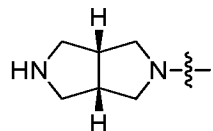


[0083] C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил представляет собой, например, «C₅-C₉ спирогетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₇-C₉ спирогетероциклоалкил, имеющий один или два выбранных гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₇-C₉ спирогетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например,



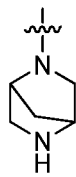
[0084] C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой, например, «C₆-C₈ конденсированный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₆-C₈ конденсированный гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который

соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, , например,



[0085] C₃-C₁₄ мостиковый гетероциклоалкил представляет собой, например, «C₄-C₆ мостиковый гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₄-C₆ мостиковый гетероциклоалкил, имеющий

один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен



с бензольным кольцом атомом азота, например,

[0086] В определенной схеме:

[0087] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил.

[0088] В определенной схеме:

[0089] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не может быть замещенным.

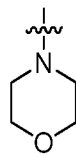
[0090] В определенной схеме:

[0091] когда L независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным или замененным.

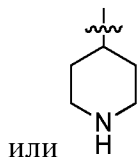
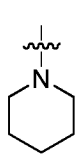
[0092] В определенной схеме:

[0093] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил или C₃-C₁₄ мостиковый гетероциклоалкил.

[0094] Моноциклический гетероциклоалкил C₃-C₁₄ представляет собой, например, «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

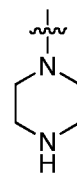


[0095] Морфолинил представляет собой, например,



собой, например,

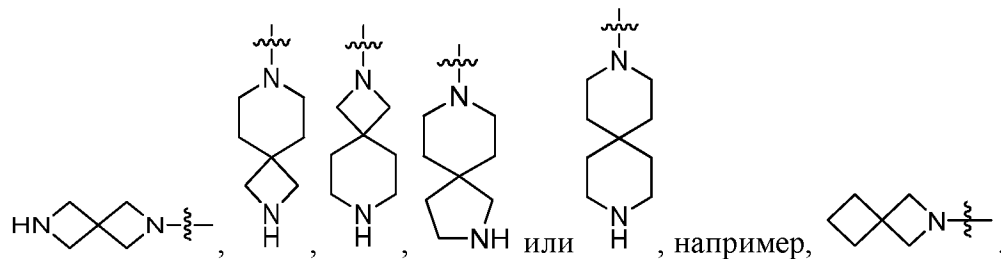
или



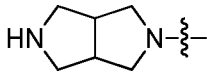
Пиперазинил представляет собой, например,

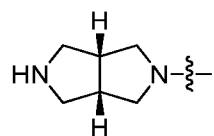
[0096] C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил представляет собой, например, «C₅-C₉ спирогетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₇-C₉ спирогетероциклоалкил, имеющий один или два

выбранных гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₇-C₉ спирогетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например,

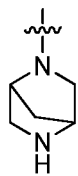


[0097] C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой, например, «C₆-C₈ конденсированный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₆-C₈ конденсированный гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который

соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, , например,



[0098] C₃-C₁₄ мостиковый гетероциклоалкил представляет собой, например, «C₄-C₆ мостиковый гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₄-C₆ мостиковый гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен



с бензольным кольцом атомом азота, например,

[0099] В определенной схеме:

[0100] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил.

[0101] В определенной схеме:

[0102] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя R⁴, гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не может быть замещенным, за исключением R⁴.

[0103] В определенной схеме:

[0104] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя R⁴, метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным или замененным.

[0105] В определенной схеме:

[0106] когда R⁴ представляет собой C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₁-C₇ алкил представляет собой, например, C₁-C₃ алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, например, метил или этил.

[0107] В определенной схеме:

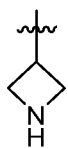
[0108] когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой, например, C₃-C₇ циклоалкил, например, C₃-C₇ моноциклический циклоалкил, например, циклобутил.

[0109] В определенной схеме:

[0110] когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ насыщенный циклоалкил.

[0111] В определенной схеме:

[0112] когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₇ гетероциклоалкил, например, C₃-C₇ моноциклический гетероциклоалкил, например,



азетидинил, и, например, .

[0113] В определенной схеме:

[0114] когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил.

[0115] В определенной схеме:

[0116] когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не может быть замещенным, за исключением R²⁻⁹.

[0117] В определенной схеме:

[0118] когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным или замененным.

[0119] В определенной схеме:

[0120] когда R^{2-9} независимо представляет собой C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил, например, C_3-C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил.

[0121] В определенной схеме:

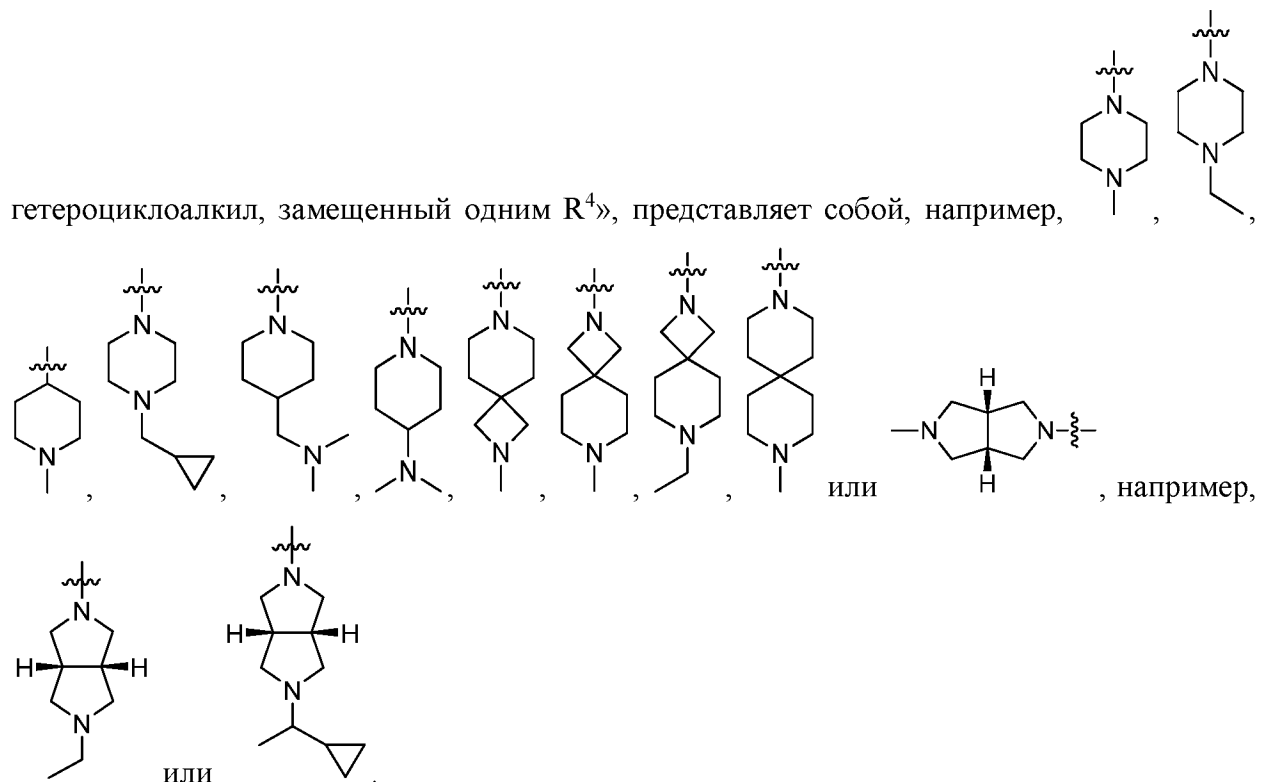
[0122] когда R^{2-9} представляет собой C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} насыщенный циклоалкил.

[0123] В определенной схеме:

[0124] когда R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкил представляет собой, например, C_1-C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил, например, метил.

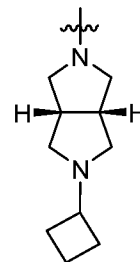
[0125] В определенной схеме:

[0126] когда L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 , R^4 представляет собой C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , « C_3-C_{14}



[0127] В определенной схеме:

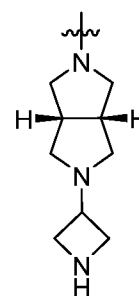
[0128] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴, R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, «C₃-C₁₄



гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴», представляет собой

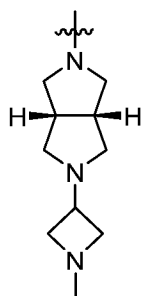
[0129] В определенной схеме:

[0130] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴, R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, «C₃-



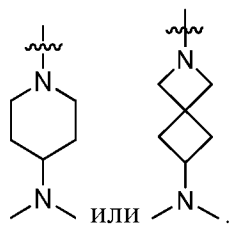
C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴», представляет собой

или



[0131] В определенной схеме:

[0132] когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴, R⁴ представляет собой -NR²⁻¹R²⁻²; «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»



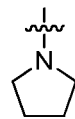
представляет собой или

[0133] В определенной схеме:

[0134] когда R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил.

[0135] Моноциклический гетероциклоалкил C₃-C₁₄ представляет собой, например, «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из

одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома», выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, тетрагидропирролил.



[0136] Тетрагидропирролил представляет собой, например,

[0137] В определенной схеме:

[0138] когда R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил.

[0139] В определенной схеме:

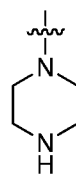
[0140] когда R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не может быть замещенным.

[0141] В определенной схеме:

[0142] когда R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным или замененным.

[0143] В определенной схеме:

[0144] когда R² представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, например, «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, пиперазинил.



[0145] Пиперазинил представляет собой, например,

[0146] В определенной схеме:

[0147] когда R² представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой, например, C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил.

[0148] В определенной схеме:

[0149] когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , гетероатом C_3 - C_{14} гетероциклоалкила не может быть замещенным, за исключением R^{2-9} .

[0150] В определенной схеме:

[0151] когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , метилен в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле не может быть замещенным или замененным.

[0152] В определенной схеме:

[0153] когда R^{2-9} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкил представляет собой, например, C_1 - C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0154] В определенной схеме:

[0155] соотношение каждого изомера в пиримидиновом соединении, конденсированном с пиразолоном, представленном формулой **I**, может быть равно, например, рацемату.

[0156] В определенной схеме:

[0157] атомы в пиримидиновом соединении, конденсированном с пиразолоном, представленном формулой **I**, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли, могут существовать в естественном составе.

[0158] В определенной схеме:

[0159] R^1 представляет собой водород или метил.

[0160] В определенной схеме:

[0161] n представляет собой 1 или 2.

[0162] В определенной схеме:

[0163] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; m представляет собой 1 или 2, а также может быть 3.

[0164] В определенной схеме:

[0165] L представляет собой « C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 ».

[0166] В определенной схеме:

[0167] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3 - C_{14} конденсированный гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 » или « C_3 - C_{14} спирогетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

[0168] когда L представляет собой C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой C₅-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил;

[0169] когда L представляет собой C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил представляет собой C₅-C₁₄ спирогетероциклоалкил.

[0170] В определенной схеме:

[0171] R² представляет собой -NR²⁻¹R²⁻².

[0172] В определенной схеме:

[0173] R⁴ представляет собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻⁹».

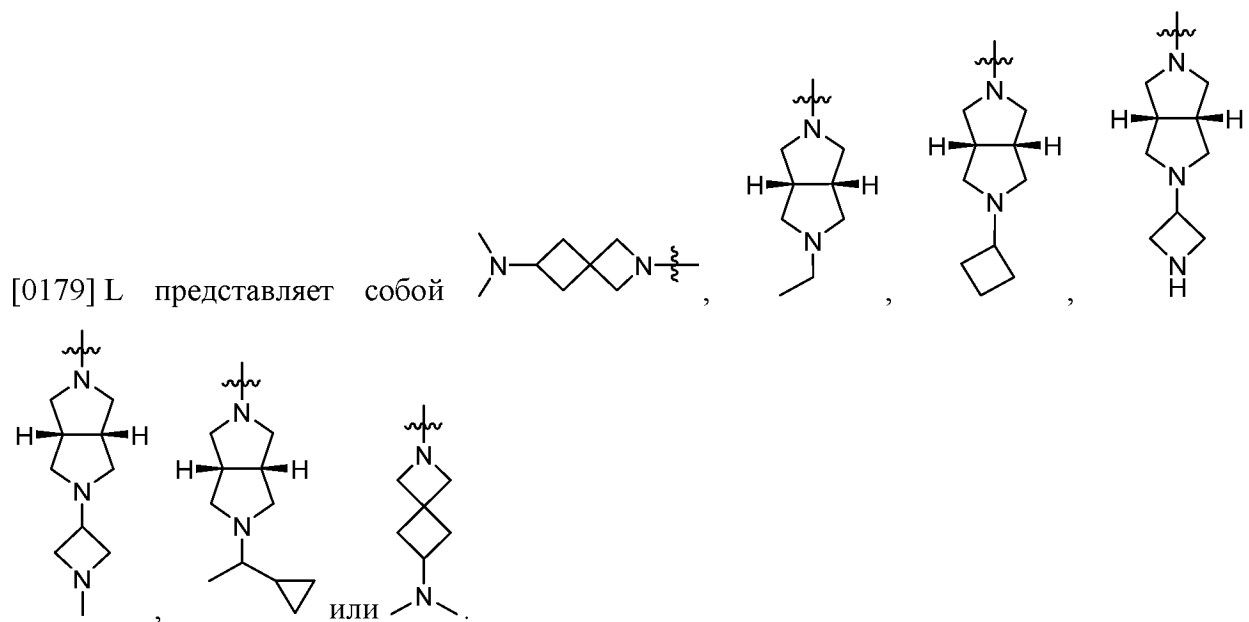
[0174] В определенной схеме:

[0175] R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил.

[0176] В определенной схеме:

[0177] R²⁻⁹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил.

[0178] В определенной схеме:



[0180] В определенной схеме:

[0181] R², R³ и R⁴ независимо представляют собой -NR²⁻¹R²⁻², -(C=O)R²⁻³ или «C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R²⁻⁹;

[0182] R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

[0183] R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0184] R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0185] R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил.

[0186] В определенной схеме:

[0187] R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1 - C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

[0188] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;

[0189] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0190] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил.

[0191] В определенной схеме:

[0192] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

[0193] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0194] R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

[0195] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0196] R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0197] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;

[0198] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0199] R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1 - C_7 циклоалкил;

[0200] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0201] R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;

[0202] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

[0203] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

[0204] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;

[0205] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1 - C_7 алкил;

[0206] $R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0207] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;

[0208] $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил.

[0209] В определенной схеме:

[0210] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3;

- [0211] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;
- [0212] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;
- [0213] R^{2-3} независимо представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;
- [0214] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;
- [0215] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил.
- [0216] В определенной схеме:
- [0217] L представляет собой « C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »;
- [0218] R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1 - C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;
- [0219] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;
- [0220] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3 - C_{14} циклоалкил;
- [0221] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил.
- [0222] В определенной схеме: R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил.
- [0223] В определенной схеме: R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил.
- [0224] В определенной схеме: L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил или « C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 ».
- [0225] В определенной схеме: L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 ; R^3 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1 - C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »; R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил; R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил».
- [0226] В определенной схеме L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »; гетероциклоалкил C_3 - C_{14} представляет собой спирогетероциклоалкил C_3 - C_{14} .
- [0227] В определенной схеме L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой спирогетероциклоалкил C_3 - C_{14} ; R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1 - C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »; R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил; R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил.

[0228] В определенной схеме L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»; C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой конденсированный гетероциклоалкил C₃-C₁₄.

[0229] В определенной схеме L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»; C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил; R⁴ независимо представляет собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹»; R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил; R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³ или C₃-C₁₄ циклоалкил; R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил.

[0230] В определенной схеме L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»; C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ мостиковый гетероциклоалкил.

[0231] В определенной схеме L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»; C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ мостиковый гетероциклоалкил; R⁴ независимо представляет собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹»; R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил; R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³ или C₃-C₁₄ циклоалкил; R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил.

[0232] В определенной схеме L представляет собой (CH₂)_m-R².

[0233] В определенной схеме:

[0234] R¹ представляет собой водород или метил;

[0235] n представляет собой 1 или 2;

[0236] L представляет собой -(CH₂)_m-R², C₃-C₂₀ циклоалкил, «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R³», C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»;

[0237] m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

[0238] R², R³ и R⁴ независимо представляют собой -CN, -NR²⁻¹R²⁻², -(C=O)R²⁻³, -(C=NR²⁻⁴)R²⁻⁵, -S(=O)₂R²⁻⁶, -OR²⁻⁷ или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻⁹;

[0239] R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0240] R²⁻³ независимо представляет собой -NR²⁻³⁻¹R²⁻³⁻², -OR²⁻³⁻³, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0241] R²⁻³⁻¹ и R²⁻³⁻² независимо представляют собой водород или C₁-C₇ алкил;

[0242] R²⁻³⁻³ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

- [0243] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;
- [0244] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0245] R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1-C_7 циклоалкил;
- [0246] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0247] R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;
- [0248] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0249] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0250] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0251] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1-C_7 алкил;
- [0252] $R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0253] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;
- [0254] $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил.
- [0255] В определенной схеме:
- [0256] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0257] n представляет собой 1 или 2;
- [0258] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3;
- [0259] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;
- [0260] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0261] R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0262] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0263] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.
- [0264] В определенной схеме:
- [0265] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0266] n представляет собой 1 или 2;
- [0267] L представляет собой « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »;

[0268] R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

[0269] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

[0270] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0271] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.

[0272] В определенной схеме:

[0273] R^1 представляет собой водород или метил;

[0274] n представляет собой 1 или 2;

[0275] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 » или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

[0276] m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

[0277] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$;

[0278] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил.

[0279] В определенной схеме:

[0280] R^1 представляет собой водород или метил;

[0281] n представляет собой 1 или 2;

[0282] L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3;

[0283] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$;

[0284] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.

[0285] В определенной схеме:

[0286] R^1 представляет собой водород или метил;

[0287] n представляет собой 1 или 2;

[0288] L представляет собой « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 » или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »;

[0289] R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$;

[0290] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.

[0291] В определенной схеме:

[0292] R^1 представляет собой водород или метил;

[0293] n представляет собой 1 или 2;

[0294] L представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил или « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 »;

- [0295] R^3 независимо представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$, $-(\text{C}=\text{NR}^{2-4})\text{R}^{2-5}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-6}$, $-\text{OR}^{2-7}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил или $\text{C}_1\text{-C}_7$ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;
- [0296] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;
- [0297] R^{2-3} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-3-1}\text{R}^{2-3-2}$, $-\text{OR}^{2-3-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;
- [0298] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0299] R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0300] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-\text{CN}$ или $-\text{OR}^{2-4-1}$;
- [0301] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0302] R^{2-5} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-5-1}\text{R}^{2-5-2}$ или $\text{C}_1\text{-C}_7$ циклоалкил;
- [0303] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0304] R^{2-6} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-6-1}\text{R}^{2-6-2}$;
- [0305] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;
- [0306] R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-9-5}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-9-8}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;
- [0307] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0308] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-\text{NR}^{2-9-5-1}\text{R}^{2-9-5-2}$, $-\text{OR}^{2-9-5-3}$ или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0309] $\text{R}^{2-9-5-1}$, $\text{R}^{2-9-5-2}$ и $\text{R}^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0310] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-8-1}\text{R}^{2-9-8-2}$;
- [0311] $\text{R}^{2-9-8-1}$ и $\text{R}^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил.
- [0312] В определенной схеме:
- [0313] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0314] n представляет собой 1 или 2;
- [0315] L представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ циклоалкил, замещенный одним R^3 ;
- [0316] R^3 независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;
- [0317] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;
- [0318] R^{2-3} независимо представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;
- [0319] R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;

- [0320] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.
- [0321] В определенной схеме:
- [0322] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0323] n представляет собой 1 или 2;
- [0324] L представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 ;
- [0325] R^3 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;
- [0326] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0327] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0328] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.
- [0329] В определенной схеме:
- [0330] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0331] n представляет собой 1 или 2;
- [0332] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »; гетероциклоалкил C_3-C_{14} представляет собой спирогетероциклоалкил C_3-C_{14} ;
- [0333] R^4 независимо представляет собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;
- [0334] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0335] R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0336] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0337] R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0338] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;
- [0339] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0340] R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1-C_7 циклоалкил;
- [0341] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0342] R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;
- [0343] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0344] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0345] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

[0346] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1-C_7 алкил;

[0347] $R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0348] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;

[0349] $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил.

[0350] В определенной схеме:

[0351] R^1 представляет собой водород или метил;

[0352] n представляет собой 1 или 2;

[0353] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил;

[0354] R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

[0355] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

[0356] R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

[0357] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0358] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.

[0359] В определенной схеме:

[0360] R^1 представляет собой водород или метил;

[0361] n представляет собой 1 или 2;

[0362] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил;

[0363] R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

[0364] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

[0365] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0366] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.

[0367] В определенной схеме:

[0368] R^1 представляет собой водород или метил;

[0369] n представляет собой 1 или 2;

[0370] L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»; C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой конденсированный гетероциклоалкил C₃-C₁₄;

[0371] R⁴ независимо представляет собой -CN, -NR²⁻¹R²⁻², -(C=O)R²⁻³, -(C=NR²⁻⁴)R²⁻⁵, -S(=O)₂R²⁻⁶, -OR²⁻⁷ или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻⁹;

[0372] R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0373] R²⁻³ независимо представляет собой -NR²⁻³⁻¹R²⁻³⁻², -OR²⁻³⁻³, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0374] R²⁻³⁻¹ и R²⁻³⁻² независимо представляют собой водород или C₁-C₇ алкил;

[0375] R²⁻³⁻³ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

[0376] R²⁻⁴ независимо представляет собой водород, -CN или -OR²⁻⁴⁻¹;

[0377] R²⁻⁴⁻¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

[0378] R²⁻⁵ независимо представляет собой -NR²⁻⁵⁻¹R²⁻⁵⁻² или C₁-C₇ циклоалкил;

[0379] R²⁻⁵⁻¹ и R²⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

[0380] R²⁻⁶ независимо представляет собой -NR²⁻⁶⁻¹R²⁻⁶⁻²;

[0381] R²⁻⁶⁻¹ и R²⁻⁶⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0382] R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³, галоген, циано, -(C=O)R²⁻⁹⁻⁵, -S(=O)₂R²⁻⁹⁻⁸, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0383] R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

[0384] R²⁻⁹⁻⁵ независимо представляет собой водород, -NR²⁻⁹⁻⁵⁻¹R²⁻⁹⁻⁵⁻², -OR²⁻⁹⁻⁵⁻³ или C₁-C₇ алкил;

[0385] R²⁻⁹⁻⁵⁻¹, R²⁻⁹⁻⁵⁻² и R²⁻⁹⁻⁵⁻³ независимо представляют собой водород или C₁-C₇ алкил;

[0386] R²⁻⁹⁻⁸ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻⁸⁻¹R²⁻⁹⁻⁸⁻²;

[0387] R²⁻⁹⁻⁸⁻¹ и R²⁻⁹⁻⁸⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил.

[0388] В определенной схеме:

[0389] R¹ представляет собой водород или метил;

[0390] n представляет собой 1 или 2;

[0391] L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»; гетероциклоалкил C₃-C₁₄ представляет собой C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил;

- [0392] R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;
- [0393] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0394] R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0395] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0396] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.
- [0397] В определенной схеме:
- [0398] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0399] n представляет собой 1 или 2;
- [0400] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; гетероциклоалкил C_3-C_{14} представляет собой C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил;
- [0401] R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;
- [0402] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0403] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0404] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.
- [0405] В определенной схеме:
- [0406] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0407] n представляет собой 1 или 2;
- [0408] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;
- [0409] R^4 независимо представляет собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;
- [0410] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0411] R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0412] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0413] R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0414] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;
- [0415] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

- [0416] R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1-C_7 циклоалкил;
- [0417] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0418] R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;
- [0419] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0420] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0421] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0422] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1-C_7 алкил;
- [0423] $R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;
- [0424] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;
- [0425] $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил.
- [0426] В определенной схеме:
- [0427] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0428] n представляет собой 1 или 2;
- [0429] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;
- [0430] R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;
- [0431] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;
- [0432] R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;
- [0433] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
- [0434] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.
- [0435] В определенной схеме:
- [0436] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0437] n представляет собой 1 или 2;
- [0438] L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;
- [0439] R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

- [0440] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;
- [0441] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3 - C_{14} циклоалкил;
- [0442] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил.
- [0443] В определенной схеме:
- [0444] R^1 представляет собой водород или метил;
- [0445] n представляет собой 1 или 2;
- [0446] L представляет собой $(CH_2)_m-R^2$;
- [0447] m представляет собой 1, 2, 3 или 4;
- [0448] R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;
- [0449] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;
- [0450] R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;
- [0451] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или C_1 - C_7 алкил;
- [0452] R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;
- [0453] R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;
- [0454] R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;
- [0455] R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1 - C_7 циклоалкил;
- [0456] R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1 - C_7 алкил;
- [0457] R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;
- [0458] R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;
- [0459] R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;
- [0460] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;
- [0461] R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1 - C_7 алкил;
- [0462] $R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1 - C_7 алкил;
- [0463] R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;
- [0464] $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил.
- [0465] В определенной схеме:
- [0466] R^1 представляет собой водород или метил;

[0467] n представляет собой 1 или 2;

[0468] L представляет собой $(\text{CH}_2)_m\text{-R}^2$; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3.

[0469] R^2 независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

[0470] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

[0471] R^{2-3} независимо представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

[0472] R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;

[0473] R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил.

[0474] В определенной схеме

[0475] R^1 представляет собой водород или метил;

[0476] n представляет собой 1 или 2;

[0477] L представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^2$, « $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 » или « $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

[0478] когда L представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил;

[0479] когда L представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил;

[0480] R^2 представляет собой $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$;

[0481] R^4 представляет собой $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} .

[0482] В определенной схеме

[0483] R^1 представляет собой водород;

[0484] n представляет собой 1;

[0485] L представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^2$, « $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 » или « $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

[0486] когда L представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ конденсированный гетероциклоалкил;

[0487] когда L представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ спирогетероциклоалкил;

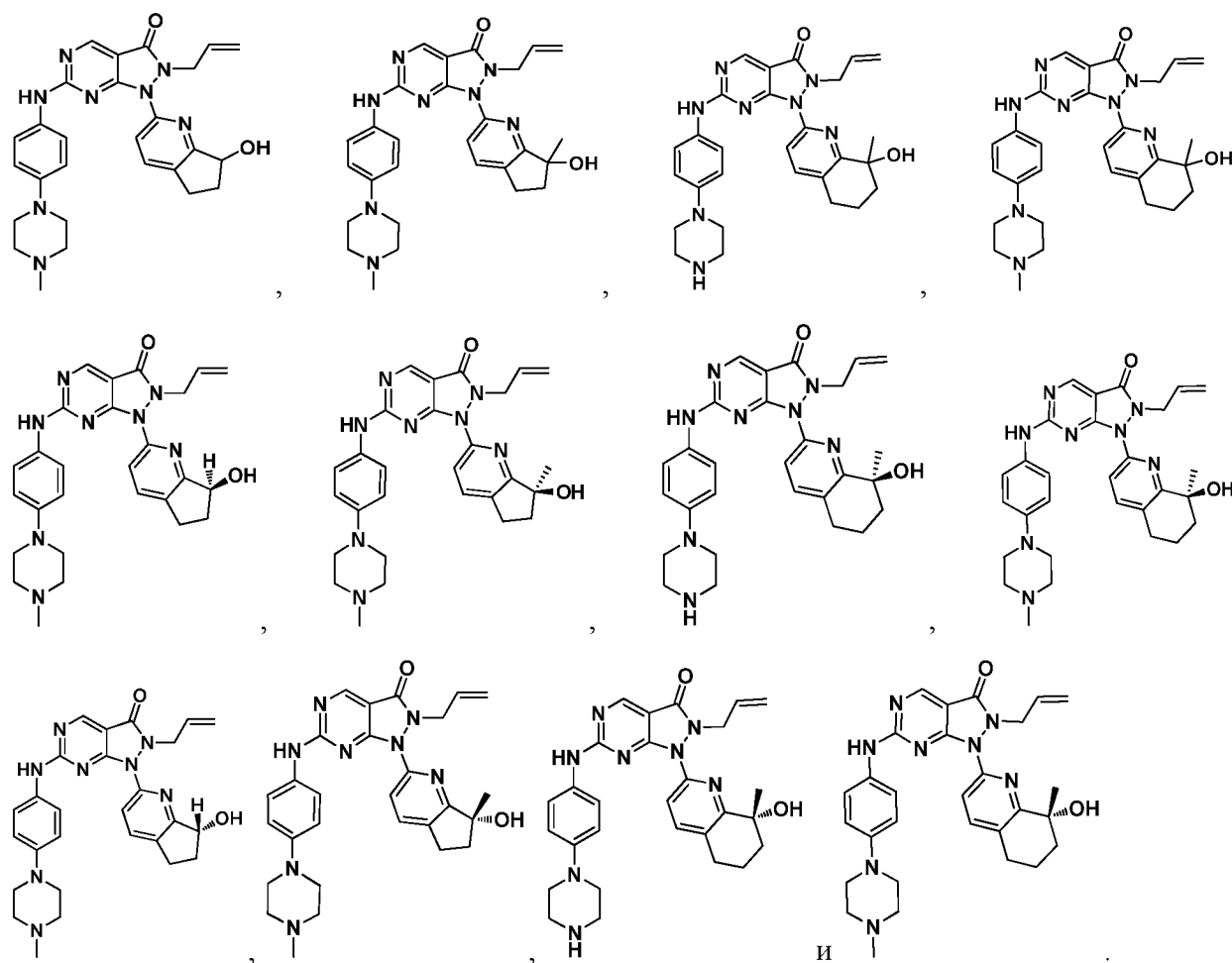
[0488] R^2 представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$;

[0489] R^4 представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

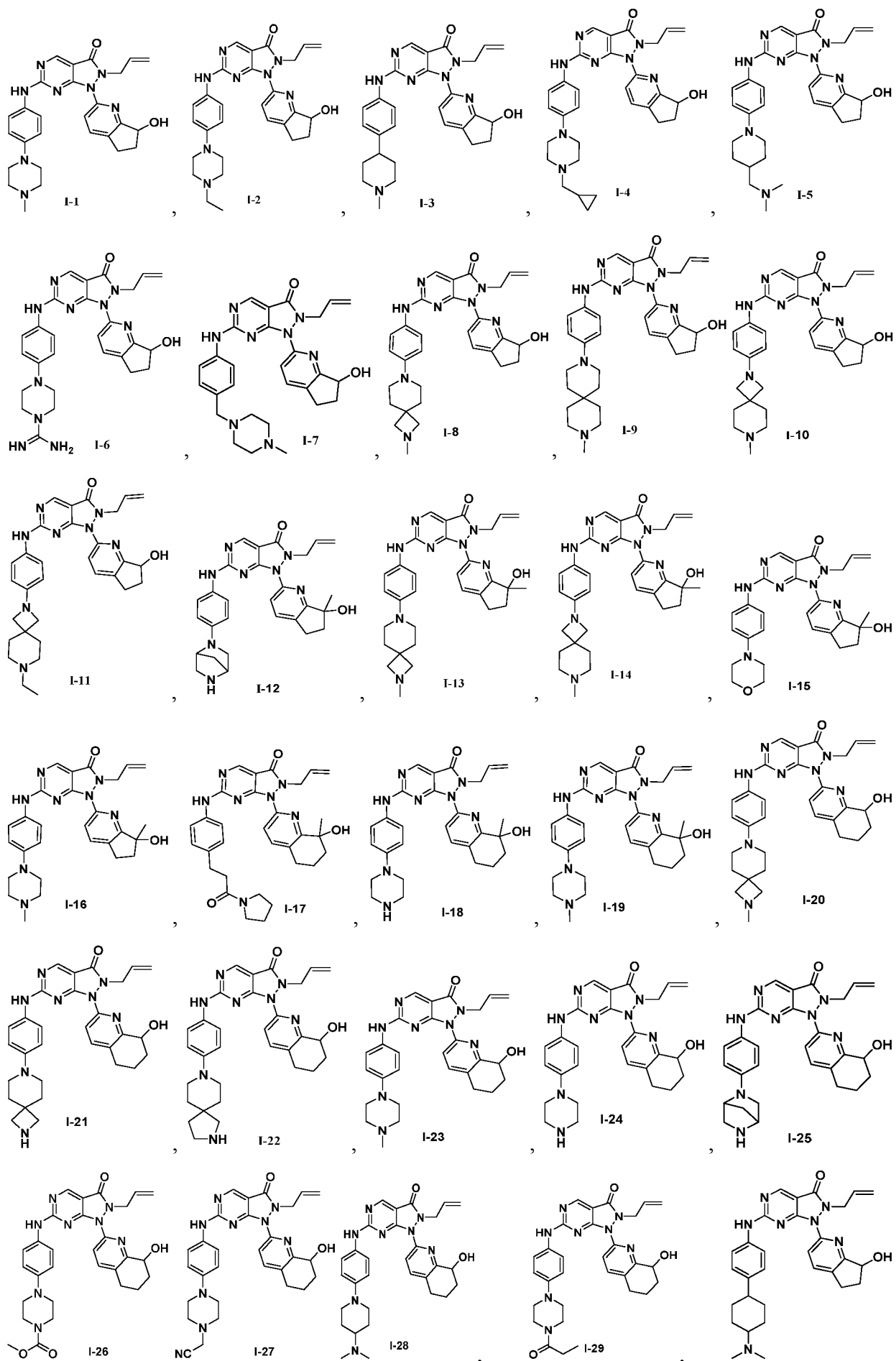
[0490] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил;

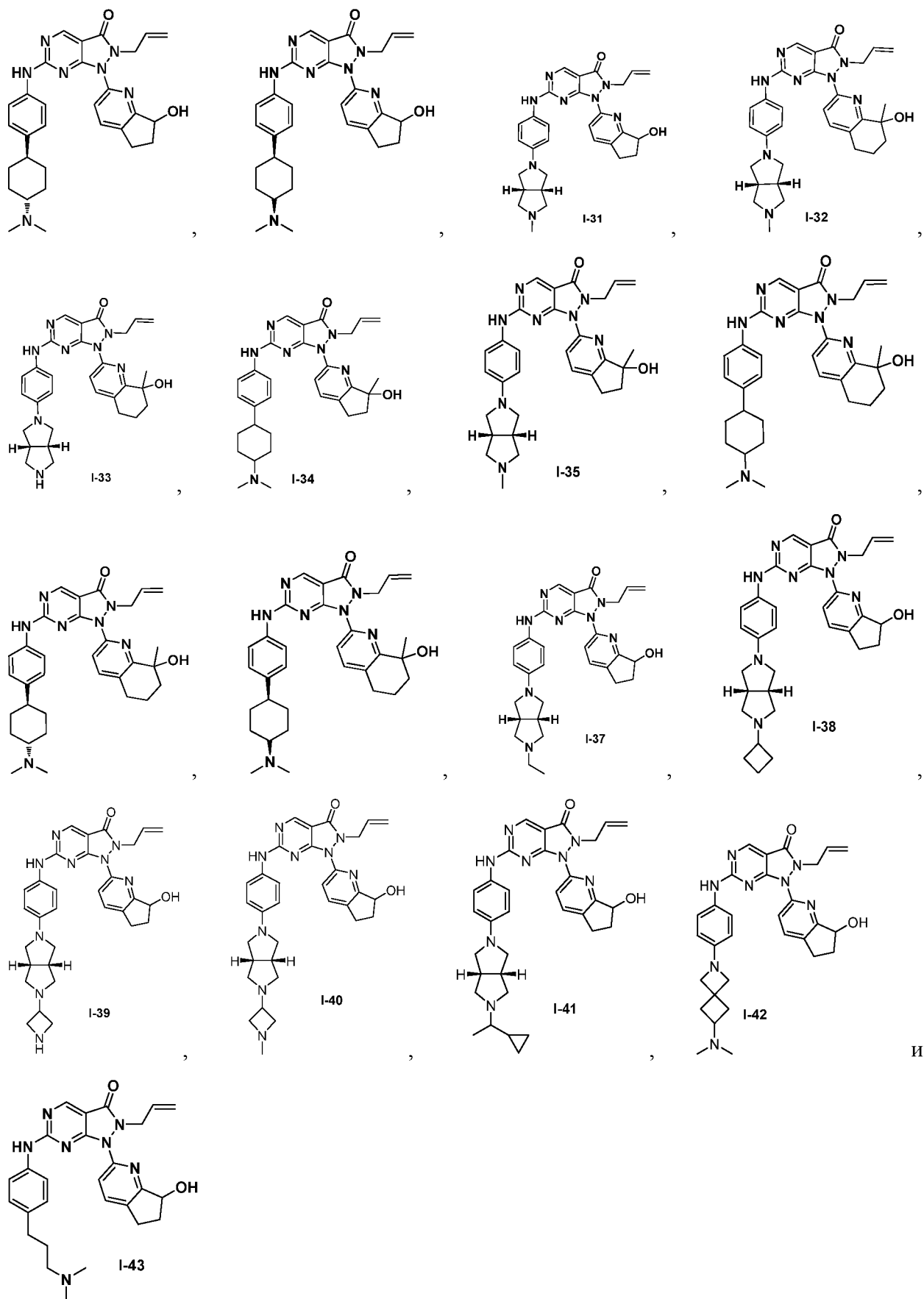
[0491] R^{2-9} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил.

[0492] В определенной схеме пиримидиновые соединения, конденсированные с пиразолоном, представленные формулой I, не являются



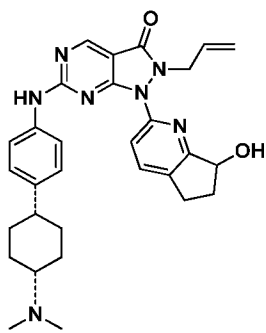
[0493] В определенной схеме в пиримидиновом соединении, конденсированном с пиразолоном, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли, пиримидиновое соединение, конденсированное с пиразолоном, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих структур:



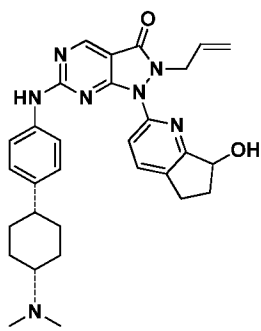


[0494] В определенной схеме в пиридиновом соединении, конденсированном с пиразолоном, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли, пиридиновое соединение,

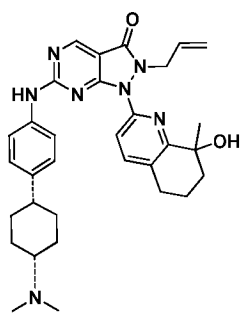
конденсированное с пиразолоном, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:



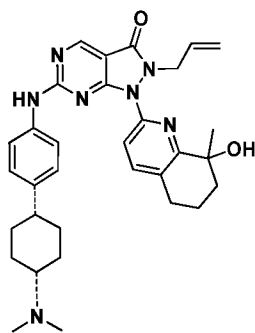
[0495] (I-30-1) со временем удерживания 9,66 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→50 % подвижной фазы В;



[0496] (I-30-2) со временем удерживания 10,04 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→50 % подвижной фазы В;



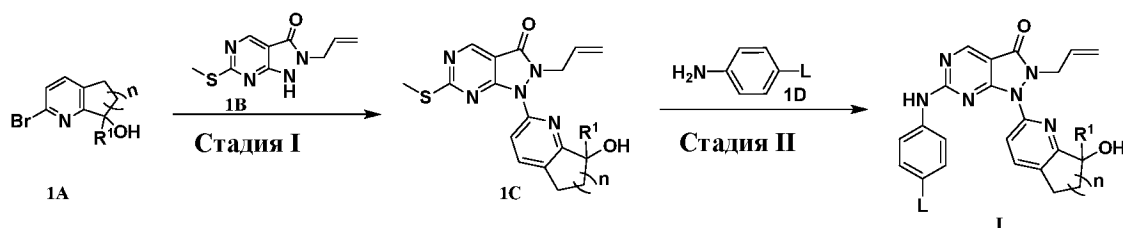
[0497] (I-36-1) со временем удерживания 7,80 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→95 % подвижной фазы В;



[0498] (I-36-2) со временем удерживания 7,97 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→95 % подвижной фазы В;

[0499] где $\cdots$ означает, что *цис-транс*-конформация является неопределенной.

[0500] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения **I**, включающему следующие стадии: стадия I, реакцию связывания C-N проводят между соединением **1A** и соединением **1B** с получением соединения **1C**; стадия II, из соединения **1C** под действием окислителя образуется промежуточный сульфоксид с более высокой активностью, а затем проводят реакцию замещения промежуточного сульфоксида соединением **1D** с получением соединения **I**;

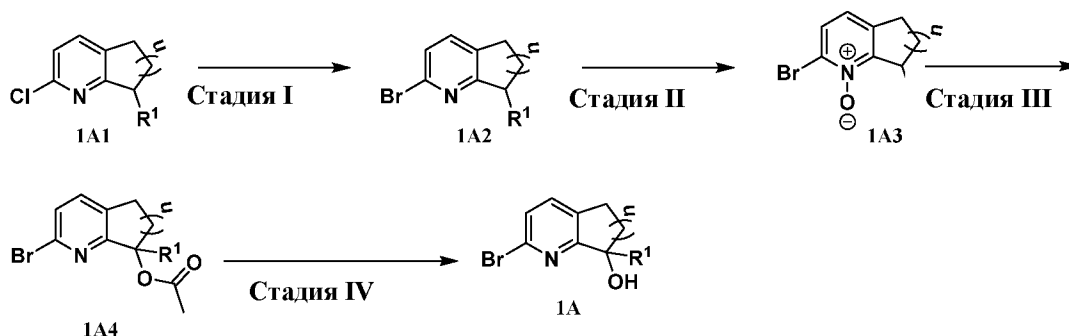


[0501] Условия и стадии реакции в способе получения соединения **I** могут быть обычными условиями и стадиями в данной области техники, и следующие условия и стадии являются особенно предпочтительными в настоящем изобретении:

[0502] на стадии I реакция связывания C-N представляет собой метод связывания, обычно используемый в данной области техники для построения связей C-N, такой как реакция Ульманна, реакция Бухвальда, предпочтительно реакция Ульманна, более предпочтительно с условиями реакции йодид меди/карбонат калия/*N,N*-диизопропилэтиламин/диоксан.

[0503] На стадии II окислителем предпочтительно является *m*-хлорпероксибензойная кислота (*m*-CPBA); условия реакции замещения представляют собой условия реакции, обычно используемые в данной области техники для замещения, такие как щелочные условия или кислые условия, где диизопропилэтиламин является предпочтительным для щелочных условий, а трифторуксусная кислота является предпочтительной для кислых условий.

[0504] В указанном выше способе получения соединения **I** соединение **1A** также может быть получено способом, показанным в следующей реакционной формуле 1: стадия I, проводят реакцию между соединением **1A1** и бромлирующим агентом в органическом растворителе с получением соединения **1A2**; стадия II, окисление пиридина соединения **1A2** окислителем с получением соединения **1A3** с более высокой реакционной способностью; стадия III, проводят реакцию между соединением **1A3** и нуклеофилом с получением соединения **1A4**; стадия IV, соединение **1A4** деацетилируют в щелочных условиях с получением соединения **1A**;



реакционная формула 1

[0505] где R¹ представляет собой водород; n представляет собой 1 или 2.

[0506] Условия и стадии реакционной формулы 1 могут быть обычными условиями и стадиями в данной области техники, и следующие условия являются особенно предпочтительными в настоящем изобретении:

[0507] на стадии I органический растворитель предпочтительно представляет собой растворитель с высокой температурой кипения, такой как толуол, ацетонитрил; бромлирующий агент предпочтительно представляет собой бромтриметилсилан, оксидбромид фосфора; температура реакции предпочтительно составляет 120°C-150°C, реакция обычного нагревания или реакция микроволнового нагревания.

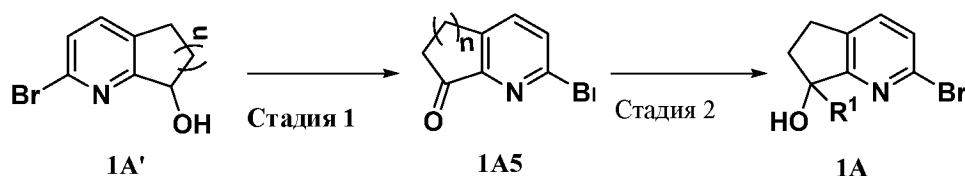
[0508] На стадии II окислителем может быть окислитель, обычно используемый в данной области техники для окисления азота до оксидов азота, предпочтительно *m*-хлорпероксибензойная кислота (*m*-CPBA).

[0509] На стадии III нуклеофилом предпочтительно является ангидрид, такой как уксусный ангидрид.

[0510] На стадии IV щелочные условия представляют собой те, которые обычно используются в данной области техники для удаления ацетила, предпочтительно с гидроксидом калия в этанольном растворителе для удаления ацетила.

[0511] В указанном выше способе получения соединения **I** соединение **1A** может быть дополнительно получено способом, показанным в уравнении реакции 2, следующим образом: стадия I, окисление соединения **1A'** под действием окислителя с образованием

соединения **1A5**; стадия II, соединение **1A5** подвергается воздействию реактива Гриньяра с получением соединения **1A**.



Реакционная формула 2

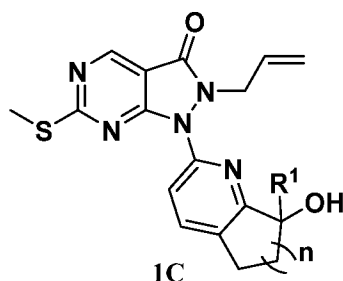
[0512] где R^1 представляет собой метил; n представляет собой 1 или 2.

[0513] Условия и стадии реакционной формулы 2 могут быть обычными условиями и стадиями в данной области техники, и следующие условия являются особенно предпочтительными в настоящем изобретении:

[0514] на стадии I окислитель представляет собой условие, обычно используемое в данной области техники для окисления гидроксила с образованием альдегидов или кетонов, предпочтительно реагент Десс-Мартина. Соединение **1A'** получают по способу согласно реакционной формуле 1 в способе 1.

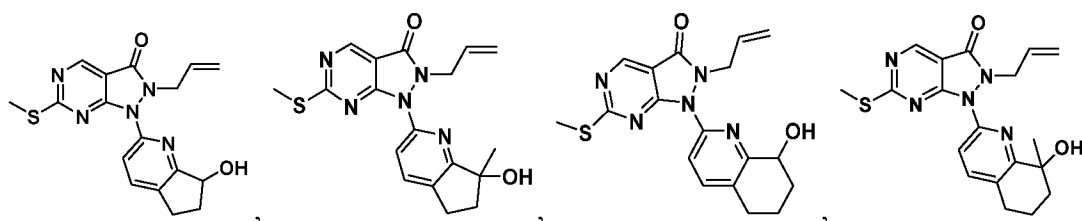
[0515] На стадии II реактив Гриньяра представляет собой реактив Гриньяра, обычно используемый в данной области техники, предпочтительно метиловый реактив Гриньяра.

[0516] Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному формулой **1C**:



[0517] где R^1 представляет собой водород или метил; n представляет собой 1 или 2.

[0518] В определенной схеме соединение, представленное формулой **1C**, может иметь любую из следующих структур:



[0519] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** для получения ингибиторов киназы (такой как киназа WEE1);

[0520] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0521] В заявке ингибитор киназы может представлять собой ингибитор киназы, используемый *in vitro*.

[0522] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** для получения лекарственного средства;

[0523] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0524] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** для получения лекарственного средства; лекарственное средство применяют для лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с киназой WEE1;

[0525] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0526] Заболевания, связанные с киназой WEE1, такие как рак. К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0527] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** для получения лекарственного средства; лекарственное средство применяют для лечения и/или предотвращения рака;

[0528] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0529] К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0530] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с киназой WEE1, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества **X**;

[0531] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0532] Заболевания, связанные с киназой WEE1, такие как рак. К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома

Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0533] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения рака, включающему введение терапевтически эффективного количества вещества **X** пациенту;

[0534] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0535] К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0536] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей вещество **X** и (один или более) фармацевтические вспомогательные вещества;

[0537] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0538] Настоящее изобретение также относится к комбинации, включающей вещество **X** и противораковое лекарственное средство,

[0539] вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0540] Противораковые лекарственные средства могут представлять собой обычные противораковые лекарственные средства в данной области техники (но не вещество **X**, как описано выше), такие как один или более противораковые алкилирующие агенты, противораковые метаболические антагонисты, противораковые антибиотики,

противораковые лекарственные средства растительного происхождения, противораковые платиновые лигандные соединения, противораковые производные камптотецина, противораковые ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела, интерфероны, модификаторы биологического ответа, митоксантрон, L-аспарагиназа, прокарбазин, дакарбазин, гидроксимочевина, пентостатин, ретиноевая кислота, алефацепт, дарбэпоэтин альфа, анастрозол, экземестан, бикалутамид, лейпролид, флутамид, фулвестрант, пегаптанит натрия, денилейкин дифтитокс 2, альдеслейкин, тиротропина, триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин и гозерелин, например, противораковые метаболические антагонисты.

[0541] Противораковый алкилирующий агент может представлять собой обычный противораковый алкилирующий агент в данной области техники, такой как один или более из *N*-оксида мехлорэтанмина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, бусульфана, дибромманнита, карбоквона, тиотепы, ранимустина, нимустина, темозоломида и кармустина.

[0542] Противораковый метаболический антагонист может представлять собой обычный противораковый метаболический антагонист, известный в данной области техники, такой как один или более из метотрексата, нуклеозида 6-меркаптопурина, меркаптопурина, 5-фторурацила, тегафура, доксифлуридина, кармофура, цитарабина, цитарабиноктадецилфосфата натрия, эноцитабина, S-1, гемцитабина, флударабина и динатрий пеметрекседа, такой как 5-фторурацил.

[0543] Противораковый антибиотик может представлять собой обычный противораковый антибиотик, известный в данной области техники, такой как актиномицин D, доксорубин, даунорубин, неокарзиностаин, блеомицин, пепломицин, митомицин C, акларубин, пирарубин, эпирубин, зиностаин стималамер, идарубин, сиролимус и валрубин.

[0544] Противораковое лекарственное средство, полученное из растений, может представлять собой обычное противораковое лекарственное средство, полученное из растений, известное в данной области техники, такое как одно или более из винкристина, винбластин, виндезин, этопозид, собузоксан, доцетаксел, паклитаксел и винорелбин.

[0545] Противораковое координационное соединение платины может представлять собой обычное противораковое координационное соединение платины в данной области техники, такое как одно или несколько из цисплатины, карбоплатины, неаплатины и оксалиплатины.

[0546] Противораковое производное камптотецина может представлять собой обычное противораковое производное камптотецина в данной области техники, такое как одно или более из иринотекана, топотекана и камптотецина.

[0547] Противораковый ингибитор тирозинкиназы может представлять собой обычный противораковый ингибитор тирозинкиназы в данной области техники, такой как один или более из гефитиниба, иматиниба и эрлотиниба.

[0548] Моноклональное антитело может быть обычным моноклональным антителом в данной области техники, таким как одно или более из цетуксимаба, бевацизумаба, ритуксимаба, алемтузумаба и трастузумаба.

[0549] Интерферон может быть обычным интерфероном в данной области техники, таким как один или более из интерферона α , интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона β , интерферона γ -1a и интерферона γ -n1.

[0550] Регулятор биологического ответа может быть обычным регулятором биологического ответа в данной области техники, таким как один или более из полисахаридов *Coriolus versicolor*, лентинана, сизофирана, сапилина и убенимекса.

[0551] Компоненты в комбинации можно применять одновременно или по отдельности (например, последовательно); когда компоненты в комбинации применяются одновременно, компоненты в комбинации могут быть однородно смешаны (напр., смесь компонентов).

[0552] Компоненты комбинации могут быть приготовлены как единая фармацевтическая композиция для одновременного применения, или компоненты могут быть приготовлены по отдельности как единая независимая фармацевтическая композиция (напр., в форме набора), которую можно применять одновременно или по отдельности (напр., последовательно).

[0553] Настоящее изобретение также относится к применению вышеуказанной комбинации для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения рака.

[0554] К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома

Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0555] При применении настоящего изобретения указанное выше вещество **X** и указанные выше противораковые лекарственные средства можно вводить одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0556] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения рака, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества вышеуказанной комбинации.

[0557] К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0558] Настоящее изобретение также относится к применению вышеуказанного вещества **X** для получения лекарственного средства, лекарственного средства в комбинации с «вышеуказанным противораковым лекарственным средством», применяемого для предотвращения «и/или лечения рака».

[0559] К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз,

хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0560] Противораковые лекарственные средства могут представлять собой обычные противораковые лекарственные средства в данной области техники (но не вещество X, как описано выше), такие как один или более противораковых алкилирующих агенты, противораковые метаболические антагонисты, противораковые антибиотики, противораковые лекарственные средства растительного происхождения, противораковые платиновые лигандные соединения, противораковые производные камптотецина, противораковые ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела, интерфероны, модификаторы биологического ответа, митоксантрон, L-аспарагиназа, прокарбазин, дакарбазин, гидроксимочевина, пентостатин, ретиноевая кислота, алефацепт, дарбэпоэтин альфа, анастрозол, экземестан, бикалутамид, лейпролид, флутамид, фулвестрант, пегалтаниб натрия, денилейкин дифтитокс 2, альдеслейкин, тиротропина, триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин и гозерелин, например, противораковые метаболические антагонисты.

[0561] Противораковый алкилирующий агент может представлять собой обычный противораковый алкилирующий агент в данной области техники, такой как один или более из N-оксида мехлорэтанмина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, бусульфана, дибромманнита, карбоквона, тиотепы, ранимустина, нимустина, темозоломида и кармустина.

[0562] Противораковый метаболический антагонист может представлять собой обычный противораковый метаболический антагонист, известный в данной области техники, такой как один или более из метотрексата, нуклеозида 6-меркаптопурина, меркаптопурина, 5-фторурацила, тегафура, доксифлуридина, кармофура, цитарабина, цитарабиноктадецилфосфата натрия, эноцитабина, S-1, гемцитабина, флударабина и динатрий пеметрекседа, такой как 5-фторурацил.

[0563] Противораковый антибиотик может представлять собой обычный противораковый антибиотик, известный в данной области техники, такой как актиномицин D, доксорубицин, даунорубицин, неокарзиностатин, блеомицин, пепломицин, митомицин C, акларубицин, пирарубицин, эпирубицин, зиностатин стималамер, идарубицин, сиролимус и валрубицин.

[0564] Противораковое лекарственное средство, полученное из растений, может представлять собой обычное противораковое лекарственное средство, полученное из растений, известное в данной области техники, такое как одно или более из винкристина, винбластина, виндезина, этопозиды, собузоксана, доцетаксела, паклитаксела и винорелбина.

[0565] Противораковое координационное соединение платины может представлять собой обычное противораковое координационное соединение платины в данной области техники, такое как одно или несколько из цисплатины, карбоплатины, недаплатины и оксалиплатины.

[0566] Противораковое производное камптотецина может представлять собой обычное противораковое производное камптотецина в данной области техники, такое как одно или более из иринотекана, топотекана и камптотецина.

[0567] Противораковый ингибитор тирозинкиназы может представлять собой обычный противораковый ингибитор тирозинкиназы в данной области техники, такой как один или более из gefitinib, imatinib и erlotinib.

[0568] Моноклональное антитело может быть обычным моноклональным антителом в данной области техники, таким как одно или более из cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab и trastuzumab.

[0569] Интерферон может быть обычным интерфероном в данной области техники, таким как один или более из интерферона α , интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона β , интерферона γ -1a и интерферона γ -n1.

[0570] Регулятор биологического ответа может быть обычным регулятором биологического ответа в данной области техники, таким как один или более из полисахаридов Coriolus versicolor, лентинана, сизофирана, сапилина и убенимекса.

[0571] При применении настоящего изобретения указанное выше вещество X и указанные выше противораковые лекарственные средства можно вводить одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0572] Настоящее изобретение также относится к применению вышеуказанного противоракового лекарственного средства для получения лекарственного средства, лекарственного средства «в комбинации с веществом X», применяемого для предотвращения и/или лечения рака.

[0573] К видам рака относятся, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарцинома желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарцинома, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки-

мочеточника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичка, эмбриональная карцинома, нефробластома, рак кожи, злокачественная меланома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфома Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфатический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, например, рак толстой кишки или рак яичника, например, рак толстой кишки или рак шейки матки.

[0574] Противораковые лекарственные средства могут представлять собой обычные противораковые лекарственные средства в данной области техники (но не вещество X, как описано выше), такие как один или более противораковых алкилирующих агенты, противораковые метаболитические антагонисты, противораковые антибиотики, противораковые лекарственные средства растительного происхождения, противораковые платиновые лигандные соединения, противораковые производные камптотецина, противораковые ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела, интерфероны, модификаторы биологического ответа, митоксантрон, L-аспарагиназа, прокарбазин, дакарбазин, гидроксимочевина, пентостатин, ретиноевая кислота, алефацепт, дарбэпоэтин альфа, анастрозол, экземестан, бикалутамид, лейпролид, флутамид, фулвестрант, пегаптанит натрия, денилейкин дифтитокс 2, альдеслейкин, тиротропина, триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин и гозерелин, например, противораковые метаболитические антагонисты.

[0575] Противораковый алкилирующий агент может представлять собой обычный противораковый алкилирующий агент в данной области техники, такой как один или более из N-оксида меклорэтанмина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, бусульфана, дибромманнита, карбоквона, тиотепы, ранимустина, нимустина, темозоломида и кармустина.

[0576] Противораковый метаболитический антагонист может представлять собой обычный противораковый метаболитический антагонист, известный в данной области техники, такой как один или более из метотрексата, нуклеозида 6-меркаптопурина, меркаптопурина, 5-фторурацила, тегафура, доксифлуридина, кармофура, цитарабина, цитарабиноктадецилфосфата натрия, эноцитабина, S-1, гемцитабина, флударабина и динатрий пеметрекседа, такой как 5-фторурацил.

[0577] Противораковый антибиотик может представлять собой обычный противораковый антибиотик, известный в данной области техники, такой как актиномицин D, доксорубин, даунорубин, неокарзиностин, блеомицин, пепломицин, митомицин C,

акларубицин, пирарубицин, эпирубицин, зиностатин стималамер, идарубицин, сиролимус и валрубицин.

[0578] Противораковое лекарственное средство, полученное из растений, может представлять собой обычное противораковое лекарственное средство, полученное из растений, известное в данной области техники, такое как одно или более из винкристина, винбластина, виндезина, этопозиды, собузоксана, доцетаксела, паклитаксела и винорелбина.

[0579] Противораковое координационное соединение платины может представлять собой обычное противораковое координационное соединение платины в данной области техники, такое как одно или несколько из цисплатины, карбоплатины, неаплатины и оксалиплатины.

[0580] Противораковое производное камптотецина может представлять собой обычное противораковое производное камптотецина в данной области техники, такое как одно или более из иринотекана, топотекана и камптотецина.

[0581] Противораковый ингибитор тирозинкиназы может представлять собой обычный противораковый ингибитор тирозинкиназы в данной области техники, такой как один или более из гефитиниба, иматиниба и эрлотиниба.

[0582] Моноклональное антитело может быть обычным моноклональным антителом в данной области техники, таким как одно или более из цетуксимаба, бевацизумаба, ритуксимаба, алемтузумаба и трастузумаба.

[0583] Интерферон может быть обычным интерфероном в данной области техники, таким как один или более из интерферона α , интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона β , интерферона γ -1a и интерферона γ -n1.

[0584] Регулятор биологического ответа может быть обычным регулятором биологического ответа в данной области техники, таким как один или более из полисахаридов *Coriolus versicolor*, лентинана, сизофирана, сапилина и убенимекса.

[0585] При применении настоящего изобретения указанное выше вещество X и указанные выше противораковые лекарственные средства можно вводить одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0586] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанную комбинацию и (один или более) фармацевтические вспомогательные вещества.

[0587] Фармацевтическая композиция может быть составлена из комбинации и фармацевтических вспомогательных веществ.

[0588] Настоящее изобретение также относится к комбинированному набору лекарственных средств, содержащему фармацевтическую композицию А и фармацевтическую композицию В;

[0589] Фармацевтическая композиция А содержит указанное выше вещество Х и (один или более) фармацевтические вспомогательные вещества;

[0590] Фармацевтическая композиция В содержит противораковые лекарственные средства и один или более фармацевтических вспомогательных веществ.

[0591] Комбинированный набор лекарственных средств может быть составлен из фармацевтической композиции А и фармацевтической композиции В.

[0592] Фармацевтическая композиция А может быть составлена из вещества Х и (одного или более) фармацевтических вспомогательных веществ;

[0593] Фармацевтическая композиция В может быть составлен из противораковых лекарственных средств и одного или более фармацевтических вспомогательных веществ.

[0594] Противораковые лекарственные средства могут представлять собой обычные противораковые лекарственные средства в данной области техники (но не вещество Х, как описано выше), такие как один или более противораковые алкилирующие агенты, противораковые метаболические антагонисты, противораковые антибиотики, противораковые лекарственные средства растительного происхождения, противораковые платиновые лигандные соединения, противораковые производные камптотецина, противораковые ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела, интерфероны, модификаторы биологического ответа, митоксантрон, L-аспарагиназа, прокарбазин, дакарбазин, гидроксимочевина, пентостатин, ретиноевая кислота, алефацепт, дарбэпозтин альфа, анастрозол, экземестан, бикалутамид, лейпролид, флутамид, фулвестрант, пегаптантат натрия, денилейкин дифтитокс 2, альдеслейкин, тиротропина, триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин и гозерелин, например, противораковые метаболические антагонисты.

[0595] Противораковый алкилирующий агент может представлять собой обычный противораковый алкилирующий агент в данной области техники, такой как один или более из N-оксида мехлорэтанмина, циклофосамида, ифосфамида, мелфалана, бусульфана, дибромманнита, карбоквона, тиотепы, ранимустина, нимустина, темозоломида и кармустина.

[0596] Противораковый метаболический антагонист может представлять собой обычный противораковый метаболический антагонист, известный в данной области техники, такой как один или более из метотрексата, нуклеозида 6-меркаптопурина, меркаптопурина, 5-фторурацила, тегафура, доксифлуридина, кармофура, цитарабина,

цитарабиноктадецилфосфата натрия, эноцитабина, S-1, гемцитабина, флударабина и династрий пеметрекседа, такой как 5-фторурацил.

[0597] Противораковый антибиотик может представлять собой обычный противораковый антибиотик, известный в данной области техники, такой как актиномицин D, доксорубицин, даунорубицин, неокарзиностатин, блеомицин, пепломицин, митомицин C, акларубицин, пирарубицин, эпирубицин, зиностатин стималамер, идарубицин, сиролимус и валрубицин.

[0598] Противораковое лекарственное средство, полученное из растений, может представлять собой обычное противораковое лекарственное средство, полученное из растений, известное в данной области техники, такое как одно или более из винкристина, винбластина, виндезина, этопозиды, собузоксана, доцетаксела, паклитаксела и винорелбина.

[0599] Противораковое координационное соединение платины может представлять собой обычное противораковое координационное соединение платины в данной области техники, такое как одно или несколько из цисплатина, карбоплатина, недаплатина и оксалиплатина.

[0600] Противораковое производное камптотецина может представлять собой обычное противораковое производное камптотецина в данной области техники, такое как одно или более из иринотекана, топотекана и камптотецина.

[0601] Противораковый ингибитор тирозинкиназы может представлять собой обычный противораковый ингибитор тирозинкиназы в данной области техники, такой как один или более из гефитиниба, иматиниба и эрлотиниба.

[0602] Моноклональное антитело может быть обычным моноклональным антителом в данной области техники, таким как одно или более из цетуксимаба, бевацизумаба, ритуксимаба, алемтузумаба и трастузумаба.

[0603] Интерферон может быть обычным интерфероном в данной области техники, таким как один или более из интерферона α , интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона β , интерферона γ -1a и интерферона γ -n1.

[0604] Регулятор биологического ответа может быть обычным регулятором биологического ответа в данной области техники, таким как один или более из полисахаридов *Cotigolus versicolor*, лентинана, сизофирана, сапилина и убенимекса.

[0605] Каждую фармацевтическую композицию в комбинированном наборе лекарственных средств можно применять одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0606] Если не указано иное, следующие термины, встречающиеся в настоящем описании и формуле изобретения, имеют следующие значения:

[0607] Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что соли, растворители, вспомогательные вещества и т.д. обычно нетоксичны, безопасны и подходят для использования пациентом. «Пациент» предпочтительно представляет собой млекопитающее, более предпочтительно человека.

[0608] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, полученной из соединения по настоящему изобретению и относительно нетоксичной и фармацевтически приемлемой кислоты или основания. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемого основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают, но не ограничиваются ими, соли лития, соли натрия, соли калия, соли кальция, соли алюминия, соли магния, соли цинка, соли висмута, соли аммония и соли диэтаноламина. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемой кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые кислоты включают неорганические кислоты, неорганические кислоты включают, но не ограничиваются ими, хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, серную кислоту и т.д. Фармацевтически приемлемые кислоты включают органические кислоты, органические кислоты включают, но не ограничиваются ими: уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, октандиовую кислоту, *транс*-бутендиовую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфокислоту, *n*-толуолсульфокислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, метансульфокислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, олеиновую кислоту, дубильную кислоту, пантотеновую кислоту, гидротартрат, аскорбиновую кислоту, генциановую кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, сахарную кислоту, муравьиную кислоту, этансульфоновую кислоту, памовую кислоту (т.е. 4,4'-метилден-бис(3-гидрокси-2-нафтойную кислоту)), аминокислоту (напр., глутаминовую кислоту, аргинин) и т.д. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные и основные функциональные группы, их можно превратить в соли присоединения основания или соли присоединения кислоты. См. Berge et al.,

"Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) или Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

[0609] Термин «сольват» относится к веществу, образованному объединением соединения по настоящему изобретению со стехиометрическим или нестехиометрическим растворителем. Молекулы растворителя в сольватах могут находиться в виде упорядоченного или неупорядоченного расположения. Растворители включают, но не ограничиваются ими: воду, метанол, этанол и т.д.

[0610] Термины «фармацевтически приемлемые соли» и «сольваты» в терминах «сольваты фармацевтически приемлемых солей», как описано выше, относятся к соединению по настоящему изобретению, 1. полученному с относительно нетоксичной, фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, и 2. образованному в комбинации со стехиометрическим или нестехиометрическим растворителем. «Сольваты фармацевтически приемлемых солей» включают, но не ограничиваются ими, моногидрат соляной кислоты соединения по настоящему изобретению.

[0611] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в кристаллической или аморфной форме. Термин «кристаллический» означает, что ионы или молекулы в нем расположены определенным образом в трехмерном пространстве строго периодическим образом и имеют регулярную структуру с периодическим повторением на определенном расстоянии друг от друга; из-за вышеуказанного периодического расположения может быть множество кристаллических форм, то есть явление поликристаллических форм. Термин «аморфный» относится к неупорядоченному распределению ионов или молекул, то есть, между ионами и молекулами нет периодического расположения.

[0612] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме одного стереоизомера или их смеси (напр., рацемата), если стереоизомеры существуют. Термин «стереоизомер» относится к *цис-транс*-изомеру или оптическому изомеру. Эти стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены методами асимметричного синтеза или хирального разделения (включая, но не ограничиваясь этим, тонкослойную хроматографию, ротационную хроматографию, колоночную хроматографию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию высокого давления и т.д.), а также могут быть получены хиральным разделением путем связывания (химическое связывание и т.д.) или высаливания (физическое связывание и т.д.) с другими хиральными соединениями. Термин «один

стереоизомер» означает, что один стереоизомер соединения по настоящему изобретению составляет не менее 95% по массе относительно всех стереоизомеров соединения.

[0613] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме отдельного таутомера или их смеси, предпочтительно в форме, в которой преобладает более стабильный таутомер.

[0614] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в их естественном составе или не встречающимся в природе составе. Возьмем в качестве примера атом водорода, его форма естественного состава означает, что около 99,985% составляет протий и около 0,015% - дейтерий; в форме встречающегося в природе состава, например, около 95% которого составляет дейтерий. То есть один или более атомов в терминах «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут быть атомами, существующими в не встречающемся в природе составе.

[0615] Когда произвольная переменная (напр., R^{1-1-1}) встречается много раз в определении соединения, определение каждой позиции переменной не зависит от определения остальных, и их значения независимы друг от друга и не влияют друг на друга. Следовательно, если определенная группа замещается одной, двумя или тремя группами R^{1-1-1} , то есть, группа может быть замещена вплоть до трех групп R^{1-1-1} , определение R^{1-1-1} в этой позиции не зависит от позиции R^{1-1-1} . Кроме того, комбинация заместителей и/или переменных допускается только в том случае, если комбинация дает стабильное соединение.

[0616] Термин «необязательно замещенный» означает, что он может быть замещенным или не замещенным.

[0617] Термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому или йоду.

[0618] Термин «алкил» относится к насыщенной линейной или разветвленной одновалентной углеводородной группе с от одного до двенадцати атомами углерода (напр., C_1 - C_6 алкил, напр., C_1 - C_4 алкил). Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, 1-гептил и 1-октил.

[0619] Термин «алкенил» относится к линейной или разветвленной одновалентной углеводородной группе, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода по меньшей мере

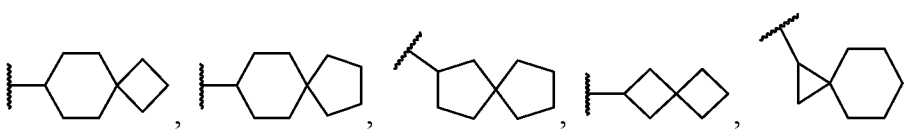
в одном ненасыщенном положении, то есть двойной sp^2 -связи углерод-углерод (напр., C_2 - C_6 алкенильная группа, напр., C_2 - C_4 алкенильная группа) и включает группы с «*цис*» и «*транс*» ориентацией или «*E*» и «*Z*» ориентацией. Примеры включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил.

[0620] Термин «алкинил» относится к линейной или разветвленной одновалентной углеводородной группе, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода по меньшей мере в одном ненасыщенном положении, т.е. тройной связью углерод-углерод (напр., C_2 - C_6 алкинил, напр. C_2 - C_4 алкинил). Примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил и пропинил.

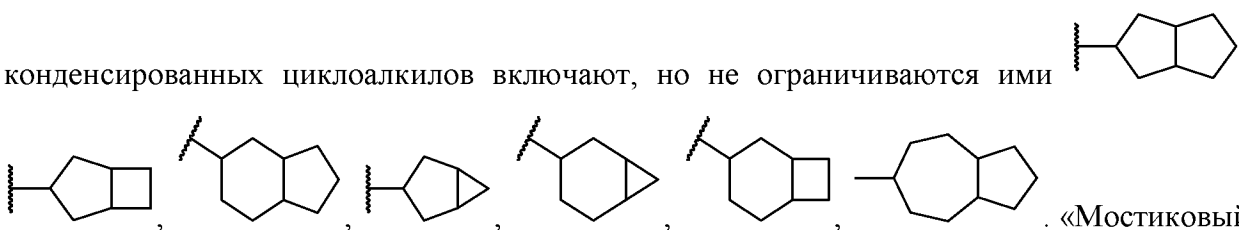
[0621] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей одну или две двойные связи) неароматической циклической углеводородной группе (напр., C_3 - C_6 циклоалкилу), имеющей от трех до двадцати атомов углерода, включая моноциклический циклоалкил и полициклический циклоалкил. Циклоалкильная группа содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода.

[0622] Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, 5-гексенил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

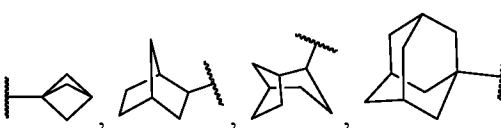
[0623] Полициклические алкильные группы представляют собой полициклические (напр., бициклические и трициклические) циклоалкильные структуры, включая спироциклические, конденсированные циклические и мостиковые циклические циклоалкилы. При этом «спироциклоалкил» относится к полициклической группе, имеющей один общий атом углерода (называемый спироатомом) между одиночными кольцами, состоящими из 5-20 членов, которые могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-10-членный. В зависимости от количества спироциклоалкилов, общих для колец, спироциклоалкил подразделяется на моноспироциклоалкил, бисспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, предпочтительно моноспироциклоалкил и бисспироциклоалкил. Более предпочтительно 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Примеры спироциклоалкила включают, но не

ограничиваются ими: 

При этом «конденсированный циклоалкил» относится к 5-20-членным полициклическим группам, полностью состоящим из углерода, причем каждое кольцо в системе имеет общую соседнюю пару атомов углерода с другими кольцами в системе, которые могут содержать одну или более двойных связей, но одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-10-членный. По количеству составляющих колец его можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтительно бициклический или трициклический, более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический циклоалкил. Примеры

конденсированных циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими 

«Мостиковый циклоалкил» относится к полностью углеродной полициклической группе из 5-20 членов, любые два кольца имеют два общих не связанных напрямую атома углерода, которые могут содержать одну или более двойных связей, но ни один из которых не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-10-членный. По количеству составляющих колец его можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический, более предпочтительно бициклический или трициклический. Примеры мостиковых

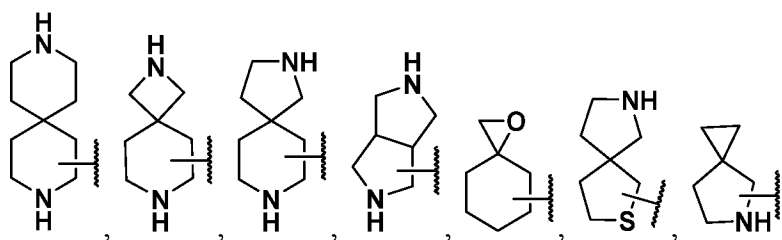
циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими: 

[0624] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому циклическому углеводородному заместителю, имеющему от 3 до 20 атомов в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце представляет собой гетероатом, независимо выбранный из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора, а остальные кольцевые атомы представляют собой С. Группа может быть углеродной группой или гетероатомной группой (т.е. она может быть С-связанной или N-связанной, насколько это возможно). Примеры

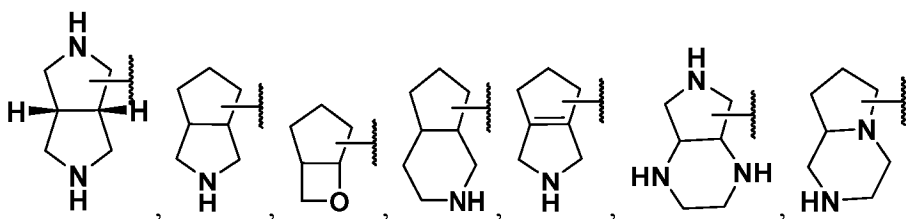
гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, 4-тиоморфолинил, тиоалкил и пиперазинил. Например, группа, полученная из тетрагидропиррола, может представлять собой тетрагидропиррол-1-ил (N-связанный) или тетрагидропиррол-3-ил (C-связанный). Например, 3-7-членное моноциклическое кольцо (1-6 атомов углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O, P, B, Si, S и Se, где N, B, P или Se необязательно замещены одним или более атомами кислорода для получения таких групп, как NO, OH, PO, PO₂, SeO; N может быть необязательно кватернизован; атомы S могут быть необязательно замещены одним или более атомами кислорода или азота) для получения такой группы, как SO, SO₂, S(=O)(=NR^a), S(=NR^b) или S(=NR^c)₂, тогда как R^a, R^b и R^c независимо представляют собой циано, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, имеющий 1-4 гетероатома и один или более гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», «C₁-C₇ гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома и один или более гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ алкокси; при этом группа -CH₂- может быть необязательно замещена -C(=O)-, -C(=S)- или -C(=NR^d)-, R^d независимо представляет собой циано, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома и один или более гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», «C₁-C₇-гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома и один или более гетероатомов бора, кремний, кислород, сера, селен, азот и фосфор», C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ алкокси; когда кольцо представляет собой 3-членное кольцо, в котором присутствует только один гетероатом, или бициклическое кольцо, состоящее из 7-10 атомов (от 4 до 9 атомов углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O, P, B, Si, S, Se, где N, S, B, Se или P необязательно замещены одним или более атомами кислорода с получением таких групп, как NO, OH, SO, SO₂, PO, PO₂, SeO, в то время как группа -CH₂- может быть необязательно замещена -C(=O)-). В зависимости от структуры гетероциклическая группа может быть одновалентной или двухвалентной группой, т.е. субгетероциклической группой. Спирогетероциклическая группа, конденсированная гетероциклическая группа и мостиковая гетероциклическая группа также включены в это определение.

[0625] Спирогетероциклическая группа (спирогетероциклоалкил) относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, имеющей один общий атом (называемый спироатомом) между одиночными кольцами, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Спирогетероциклическая группа может содержать одну или более двойных

связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-12-членный. В соответствии с числом спироатомов, общих для колец, спирогетероциклические группы подразделяются на моноспирогетероциклические группы, бисспирогетероциклические группы или полиспирогетероциклические группы, предпочтительно моноспирогетероциклические группы и бисспирогетероциклические группы. Более предпочтительно 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Спирогетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими:

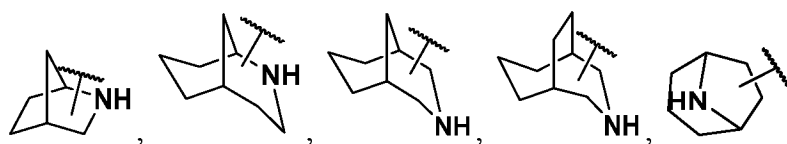


[0626] Конденсированная гетероциклическая группа (конденсированный гетероциклоалкил) относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, каждое кольцо в системе имеет общую соседнюю пару атомов с другими кольцами в системе, одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженную π -электронную систему, где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или $S(O)_m$ (где m представляет собой целое число от 0 до 2), а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-12-членный. По количеству составляющих колец их можно разделить на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические конденсированные гетероциклические группы, предпочтительно бициклические или трициклические, более предпочтительно 5-членные/5-членные или 5-членные/6-членные конденсированные гетероциклические группы. Конденсированные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими:



[0627] Мостиковая гетероциклическая группа (мостиковый гетероциклоалкил) относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, каждое кольцо в системе имеет два общих атома, не связанных напрямую, которые могут содержать одну или более

двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженную π -электронную систему, в которой один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или $S(O)_m$ (где m представляет собой целое число от 0 до 2), а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-12-членный. По количеству составляющих колец его можно разделить на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические гетероциклические группы, предпочтительно бициклические, трициклические или тетрациклические, более предпочтительно бициклические или трициклические. Мостиковые гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими:



[0628] Термин «арил» относится к любому стабильному моноциклическому или бициклическому углеродному кольцу, содержащему вплоть до 10 атомов углерода в каждом кольце, где по меньшей мере один из которых является ароматическим кольцом. Примеры вышеуказанных арильных звеньев включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидроинденил, бифенил, фенантренил, антрил или аценафтил. Следует понимать, что в случае, когда арильный заместитель представляет собой бициклический заместитель, а одно из колец представляет собой неароматическое кольцо, связь осуществляется через ароматическое кольцо.

[0629] Термин «гетероарил» относится к стабильному моноциклическому или бициклическому кольцу, имеющему вплоть до 7 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим кольцом и содержит 1-4 гетероатома, выбранных из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора. Гетероарил в рамках этого определения включает, но не ограничивается: акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолил, изохинолил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолил. Также следует понимать, что «гетероарил» включает любое *N*-оксидное производное азотсодержащего гетероарила. В случае когда гетероарильный заместитель представляет собой бициклический заместитель и одно кольцо является неароматическим кольцом или не содержит гетероатомов, можно понимать, что соединения осуществляются через ароматические кольца соответственно. Гетероароматические системы ароматических колец с конденсированными кольцами и бициклические гетероароматические кольцевые системы могут быть конденсированы с образованием колец. При этом N, S, B, P или Se

необязательно замещены одним или более атомами кислорода с получением таких групп, как NO, SO, SO₂, BOH, PO, PO₂, SeO, и атом N может быть кватернизован. Гетероарил может быть присоединен к основной структуре к любому гетероатому или атому углерода с образованием устойчивых соединений. В зависимости от строения гетероарил может иметь одновалентные или двухвалентные группы, т.е. гетероарилен.

[0630] Термин «алкокси» относится к алкилу, связанному кислородным мостиком; алкил определен выше.

[0631] Термин «алкилтиол» относится к алкилу, связанному мостиком серы; алкил определен выше.

[0632] Термин «компонент» относится к каждому компоненту комбинации по настоящему изобретению, т.е. пиримидиновому соединению, конденсированному с пиразолоном, представленному формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвату, сольвату его фармацевтически приемлемой соли, его метаболиту или его пролекарству, или противораковому лекарственному средству.

[0633] Термин «фармацевтические вспомогательные вещества» относится к вспомогательным веществам и добавкам, используемым в производстве лекарственных средств и рецептурных препаратов, и относится ко всем веществам, содержащимся в фармацевтических препаратах, за исключением активных ингредиентов. См. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 Edition) Part IV*, или, *Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)*.

[0634] Термин «лечение» относится к терапевтической терапии. Когда речь идет о конкретном состоянии, лечение означает (1) облегчение одного или более биологических проявлений заболевания или состояния, (2) вмешательство в (а) одну или более точек в биологическом каскаде, вызывающем состояние или способствующем ему, или (б) одно или более биологических проявлений состояния, (3) улучшение одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с состоянием или его лечением, или одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, или (4) замедление развития состояния или одного или более биологических проявлений состояния.

[0635] Термин «предотвращение» относится к снижению риска приобретения или развития заболеваний или нарушений.

[0636] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, достаточному для эффективного лечения описанных в настоящем документе заболеваний или нарушений при введении пациенту. «Терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, а

также возраста пациента, подлежащего лечению, но оно может быть отрегулировано специалистами в данной области по мере необходимости.

[0637] Термин «пациент» относится к любому животному, предпочтительно млекопитающему, предпочтительно человеку, которому соединение или композиция должны быть введены или были введены в соответствии с вариантом выполнения настоящего изобретения. Термин «млекопитающее» включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, крупный рогатый скот, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т.д., причем люди являются наиболее предпочтительными.

[0638] Термин «активный ингредиент» относится к активному ингредиенту в фармацевтической композиции или комбинированному набору по настоящему изобретению, то есть, к соединению, представленному формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвату, сольвату его фармацевтически приемлемой соли, его метаболиту или его пролекарству, противораковому лекарству или их комбинации.

[0639] Абсолютная конфигурация стереоцентра представлена клиновидной связью и связью в виде пунктирной линии ().

[0640] На основании того, чтобы не нарушать здравый смысл в данной области техники, вышеуказанные предпочтительные условия могут быть произвольно объединены для получения предпочтительных вариантов выполнения настоящего изобретения.

[0641] Реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0642] Положительный прогрессивный эффект настоящего изобретения заключается в следующем: соединения по настоящему изобретению обладают лучшей ингибирующей активностью в отношении киназы WEE1 и имеют лучшую биодоступность.

Подробное описание варианта выполнения изобретения

[0643] Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже вариантами выполнения изобретения, но не ограничивается объемом вариантов выполнения изобретения. Экспериментальные методы, не указанные в конкретных условиях в следующих вариантах выполнения изобретения, выбираются в соответствии с обычными методами и условиями или в соответствии со спецификациями.

[0644] Структуры всех соединений по настоящему изобретению могут быть идентифицированы с помощью ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS). Химический сдвиг (δ) ^1H ЯМР регистрировали в частях на миллион (10^{-6}). ЯМР выполняли на спектрометре Bruker AVANCE-400.

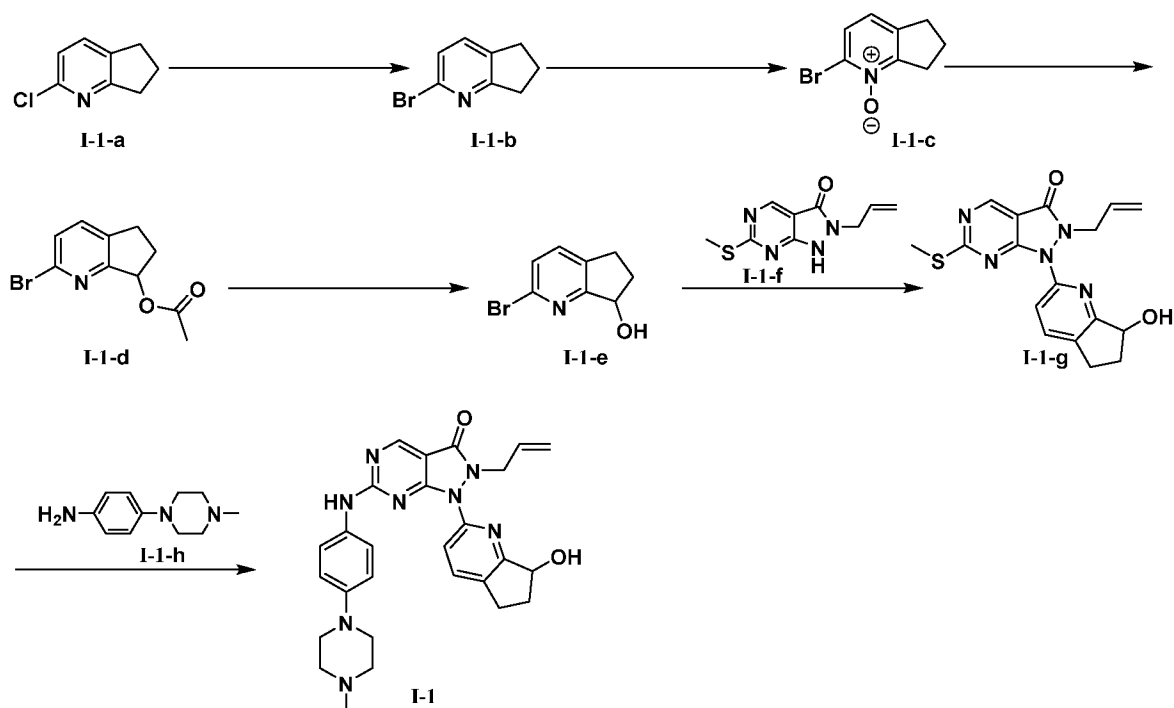
[0645] LC-MS определяли на масс-спектрометре Agilent 1200HPLC/6120.

[0646] HPLC определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260.

Конкретные условия HPLC: подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм.

[0647] Тонкослойная пластина силикагеля представляла собой пластину силикагеля Liangchen с источником кремния HSGF254 или Qingdao GF254. В колоночной хроматографии обычно используется силикагель Yantai Huanghai 200-300 меш в качестве носителя.

[0648] Вариант выполнения изобретения 1



[0649] Стадия 1:

[0650] 1,2-Хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин (1 г, 6,51 ммоль) (**I-1-a**) добавляли к 30 мл толуола, затем добавляли оксибромид фосфора (4 г, 13,95 ммоль) и смесь перемешивали при 130°C в течение трех дней. После того как реакцию смесь охлаждали и концентрировали, медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока значение pH не становилось равным около 10; затем смесь трижды экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали на колонке (этилацетат:петролейный эфир = 0-15%) с получением 0,84 г 2-бром-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (**I-1-b**) в виде коричневого твердого вещества, выход: 65%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺=198.

[0651] Стадия 2:

[0652] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин (**I-1-b**) (0,8 г, 4 ммоль) добавляли к 25 мл дихлорметана, затем к 25 мл дихлорметана также добавляли 77 % *m*-хлорпероксибензойную кислоту (1,34 г, 6 ммоль), и смесь добавляли к раствору соединения, представленного формулой **I-1-b**, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали на колонке (этилацетат:петролейный эфир = 0-60%) с получением 0,74 г 2-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин 1-оксида (представленный формулой **I-1-c**) в виде белого твердого вещества, выход: 90%. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=214.

[0653] Стадия 3:

[0654] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридина 1-оксид (представленный формулой **I-1-c**) (0,74 г, 3,5 ммоль) растворяли в 20 мл уксусного ангидрида и смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь концентрировали, затем к ней добавляли 30 мл дихлорметана, смесь дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл), затем один раз промывали 10 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, затем остаток пропускали через колонку (этилацетат:петролейный эфир = 0-30%) с получением 0,74 г 2-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ил ацетата (**I-1-d**) в виде бесцветного масла, выход: 84%. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=256.

[0655] Стадия 4:

[0656] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ила ацетат (**I-1-d**) (0,74 г, 2,9 ммоль) добавляли к 6 мл этанола, затем к нему добавляли 15 мл раствора гидроксида калия (172 мг, 3,07 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 25 мл воды, большую часть этанола упаривали; затем смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл), промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, затем остаток пропускали через колонку (этилацетат:петролейный эфир = 0-30%) с получением 0,57 г 2-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ола (**I-1-e**) в виде бесцветного масла, выход: 92%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.22 (td, *J* = 7.5, 3.3 Гц, 1H), 3.26 (d, *J* = 3.4 Гц, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=214.

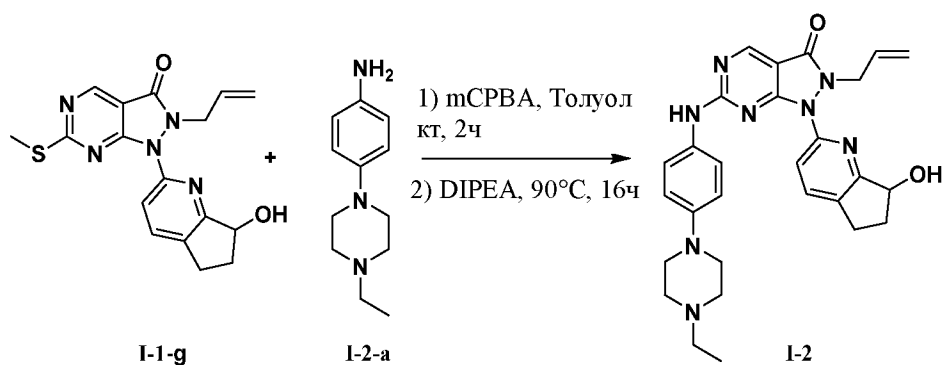
[0657] Стадия 5:

[0658] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол (0,54 г, 2,52 ммоль) (представленный формулой **I-1-e**), 2-аллил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (0,56 г, 2,52 ммоль) (**I-1-f**), йодид меди (0,482 г, 2,52 ммоль), карбонат калия (0,7 г, 5,07 ммоль) и *N*¹,*N*²-диметилэтилендиамин (0,46 г, 5,2 ммоль) добавляли к 20 мл 1,4-диоксана и смесь перемешивали в течение ночи при 105°C под защитой аргона. Продукт реакции охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (метанол:дихлорметан = 0-10%) с получением 0,42 г 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-g**) в виде белого твердого вещества, выход: 46%. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=356.

[0659] Стадия 6:

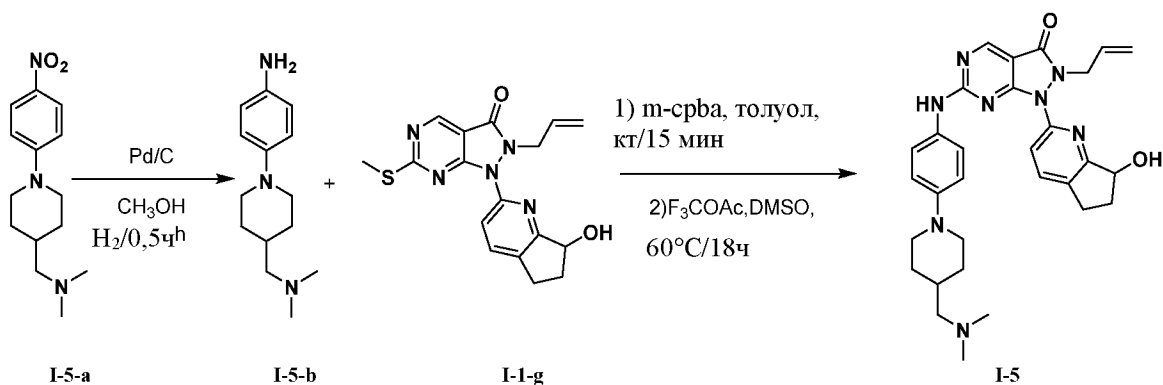
[0660] К раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (142 мг, 0,4 ммоль) (**I-1-g**) в 30 мл толуола добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (108 мг, 0,48 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (100 мг, 0,52 ммоль) (**I-1-h**) и 2 мл *N,N*-диизопропилэтиламина и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (метанол:дихлорметан = 0-20%), и затем готовили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 95 мг 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1**) в виде желтого твердого вещества, выход: 47%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 5.68 (ddd, *J* = 16.5, 12.1, 6.1 Гц, 1H), 5.25 (t, *J* = 6.7 Гц, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.1 Гц, 1H), 4.94 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.11 (m, 5H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.64 (m, 4H), 2.12 (m, 1H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=499.

[0661] Вариант выполнения изобретения 2



[0662] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (40 мг, 0,11 ммоль) (**I-1-g**) и 3-хлорпероксибензойную кислоту (30,2 мг, 0,135 ммоль) растворяли в 15 мл толуола, полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К вышеуказанному раствору добавляли 4-(4-этилпиперазин-1-ил)анилин (30 мг, 0,14 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (29,0 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 90°C под защитой азота. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество разделяли на тонкослойной хроматографической пластине (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт разделяли препаративной HPLC с получением 38,6 мг 2-аллил-6-((4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-2**) в виде белого твердого вещества, выход: 66,9% ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ8.68 (d, *J* = 34.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 5.73 (ddd, *J* = 12.8, 8.2, 3.9 Гц, 1H), 5.14 (dd, *J* = 7.1, 5.7 Гц, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.2, 1.0 Гц, 1H), 4.97 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 8H), 3.19 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Гц, 2H), 3.10 (ddd, *J* = 16.1, 8.6, 4.6 Гц, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 2.56 (dtd, *J* = 13.0, 8.1, 4.7 Гц, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Гц, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=513.

[0663] Вариант выполнения изобретения 5



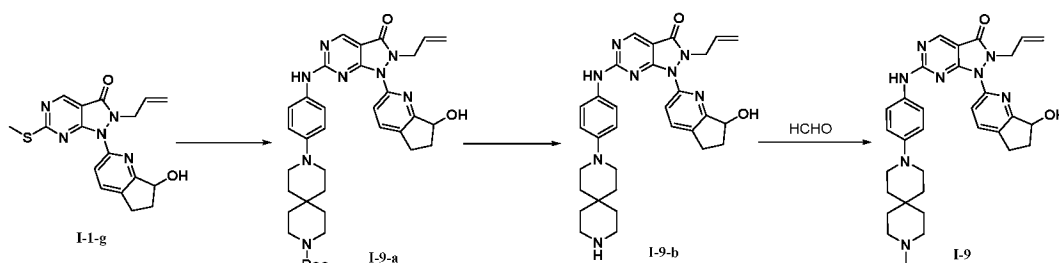
[0664] Стадия 1:

[0665] 67 мг (0,25 ммоль) *N,N*-диметил-1-(1-(4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанамина (**I-5-a**) растворяли в 5 мл метанола и проводили реакцию в течение получаса в атмосфере водорода, катализируемую палладием на угле. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 56 мг 4-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)анилина (**I-5-b**) в виде желтого твердого вещества, выход: 97%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 234$.

[0666] Стадия 2:

[0667] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-6,7-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-1-g**) растворяли в 10 мл толуола, добавляли 30 мг (0,17 моль, 77 %) 3-хлорпероксибензойной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, и толуол упаривали досуха, затем добавляли раствор 4-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)анилина (**I-5-b**) (40 мг, 0,11 ммоль) в 5 мл диметилсульфоксида и туда же добавляли 0,4 мл трифторуксусной кислоты, затем температуру повышали до 60°C и смесь перемешивали в течение около 18 часов. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали водой и этилацетатом. Смесь концентрировали, затем остаток очищали трехкратным пропусканием через тонкослойную хроматографию (DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH = 100/10/1,5) с получением 29 мг 2-аллил-6-((4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)фениламино)-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина-3-он (**I-5**) в виде желтого твердого вещества, выход: 32%. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 5.68 (ddt, $J = 16.6, 10.2, 6.2$ Гц, 1H), 5.22 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.02 (dd, $J = 10.2, 1.3$ Гц, 1H), 4.94 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.64 (d, $J = 12.2$ Гц, 2H), 3.09 (ddd, $J = 16.7, 9.1, 3.8$ Гц, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.2, 7.9$ Гц, 1H), 2.69 (td, $J = 12.4, 2.7$ Гц, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.09 (ddt, $J = 13.3, 8.7, 6.7$ Гц, 3H), 2.00 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.94 (d, $J = 13.1$ Гц, 3H), 1.41 (tt, $J = 12.1, 6.2$ Гц, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 541$.

[0668] Вариант выполнения изобретения 9



[0669] Стадия 1:

[0670] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-1-g**) (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 10 мл толуола, к нему добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (30 мг, 0,13 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль) и *трет*-бутил-3-(4-аминофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (40 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением метил 9-(4-((2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-*трет*-бутил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**I-9-a**) (30 мг, 40,83%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=653.

[0671] Стадия 2:

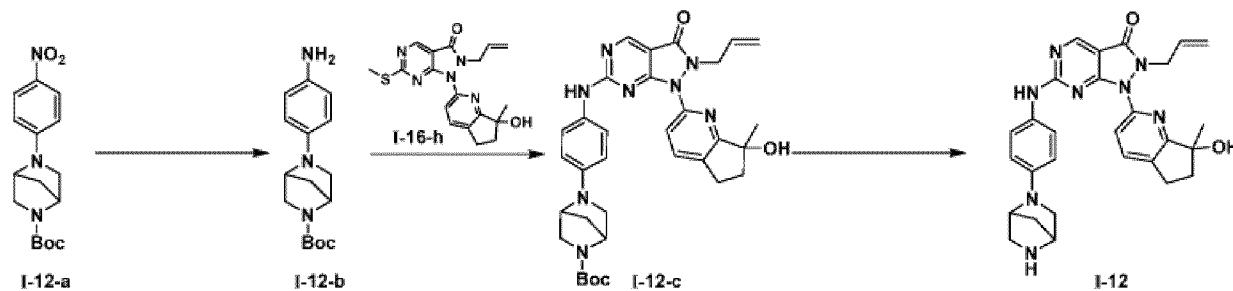
[0672] Метил 9-(4-((2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-*трет*-бутил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**I-9-a**) (30 мг, 0,046 ммоль) растворяли в 4 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением 6-((4-(3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-9-b**) (30 мг, 118,1 %) в виде желто-коричневого твердого вещества. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 553.

[0673] Стадия 3:

[0674] 6-((4-(3,9-Дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-9-b**) (30 мг, 0,054 ммоль) растворяли в 2 мл метанола и к нему добавляли 37% водный раствор формальдегида (88 мг, 1,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17 мг, 0,081 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-((4-(9-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-9**) в виде желтого твердого вещества (10,77 мг, 35,01%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 3.1 Гц, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.50 (dd, *J* = 22.7, 8.8 Гц, 2H), 6.96 (t, *J* = 6.2 Гц, 2H), 5.74 (ddt, *J* = 16.4, 10.3, 6.1 Гц, 1H), 5.16 - 5.10(m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Гц, 1H), 4.99 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.0

Гц, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 4H), 3.07 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 8H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 567$.

[0675] Вариант выполнения изобретения 12



[0676] Стадия 1:

[0677] *Трет*-бутил 5-(4-нитрофенил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (64 мг, 0,2 ммоль) (**I-12-a**) и 10% палладий на углероде (30 мг) добавляли к 25 мл метанола, реакционную колбу трижды вентилировали водородным баллоном и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением 55 мг *трет*-бутил 5-(4-аминофенил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (**I-12-b**) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Выход составил 95 %. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 290$.

[0678] Стадия 2:

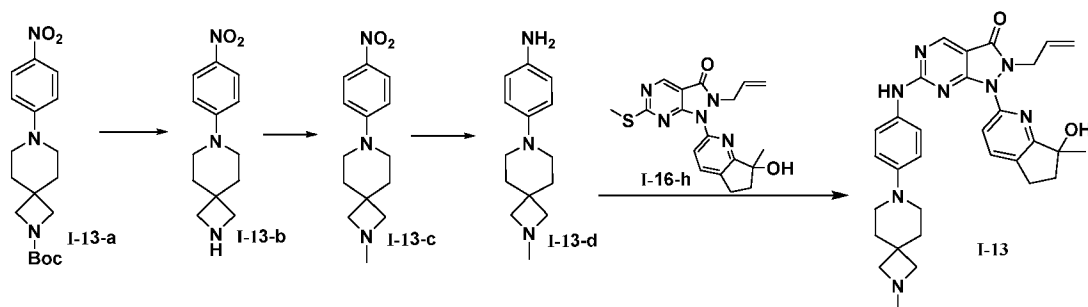
[0679] *м*-Хлорпероксибензойную кислоту (25 мг, 0,112 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (35 мг, 0,95 ммоль) (**I-16-h**) в 20 мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли *трет*-бутил 5-(4-аминофенил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (55 мг, 0,19 ммоль) (**I-12-b**) и 0,2 мл *N,N*-диизопропилэтиламина к вышеуказанной реакционной смеси и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали тонкослойной хроматографией {7 М аммиачный метанол: (дихлорметан:этилацетат = 8:2)} = 1:18 с получением 40 мг *трет*-бутил 5-(4-((2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (**I-12-c**) в виде желтого твердого вещества, выход: 69%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 611$.

[0680] Стадия 3:

[0681] *Трет*-бутил

5-4-((2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (30 мг, 0,049 ммоль) (**I-12-с**) добавляли к 10 мл дихлорметана, затем к нему добавляли бромид цинка (40 мг, 0,178 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часов. После концентрирования реакционной смеси к ней добавляли 30 мл дихлорметана, 1 мл метанола и насыщенный раствор бикарбоната натрия (3 мл); после перемешивания смеси в течение 10 минут органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и очищали тонкослойной хроматографией {7 М аммиачный метанол: (дихлорметан:этилацетат = 9:1)} = 1:8 с получением 14 мг 6-((4-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-12**) в виде желтого твердого вещества, выход: 55%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.71 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 5.79 - 5.59 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.2 Гц, 1H), 4.92 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.5 Гц, 1H), 3.63 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 4H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.63 (d, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=511.

[0682] Вариант выполнения изобретения 13



[0683] Стадия 1:

[0684] К смешанному растворителю, состоящему из 5 мл дихлорметана и 5 мл трифторуксусной кислоты, добавляли *трет*-бутил 7-(4-нитрофенил)-2,7-дiazаспиро[3-4]нонан-2-карбоксилат и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (**I-13-b**), которое непосредственно использовали на следующей стадии. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=248.

[0685] Стадия 2:

[0686] 7-(4-Нитрофенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (55 мг, 0,22 ммоль) (**I-13-b**), 0,5 мл *N,N*-диизопропилэтиламина, 0,4 мл водного раствора формальдегида и боргидрида ацетата натрия (240 мг, 1,13 моль) добавляли к 15 мл метанола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования реакционной смеси

добавляли 20 мл дихлорметана и 1 мл метанола, смешанный раствор промывали насыщенным раствором карбоната натрия (5 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 50 мг 2-метил-7-(4-нитрофенил)-2,7-дизафенил[3.5]нонана (**I-13-c**) в виде желтого твердого вещества с выходом 86 %. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 262$.

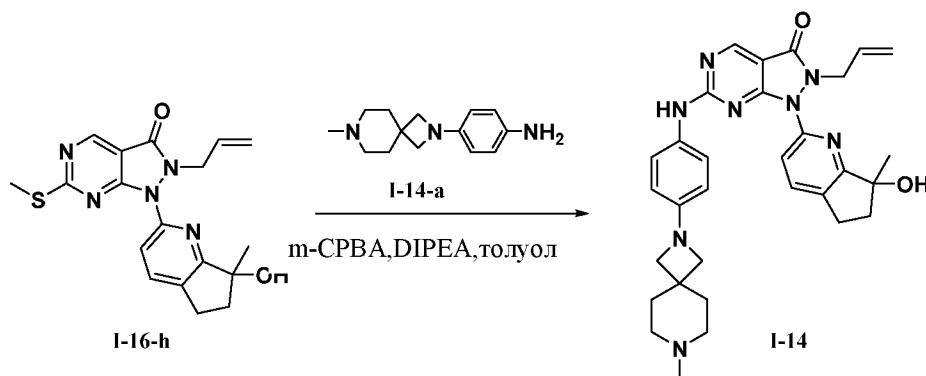
[0687] Стадия 3:

[0688] К 20 мл метанола добавляли 2-метил-7-(4-нитрофенил)-2,7-дизаспиро[3.5]нонан (60 мг, 0.23 ммоль) (**I-13-c**) и 10% палладия на углероде, и реакционную колбу трижды вентилировали водородным баллоном, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением 50 мг 4-(2-метил-2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-ил)анилина (**I-13-d**) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Выход составил 94%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 232$.

[0689] Стадия 4:

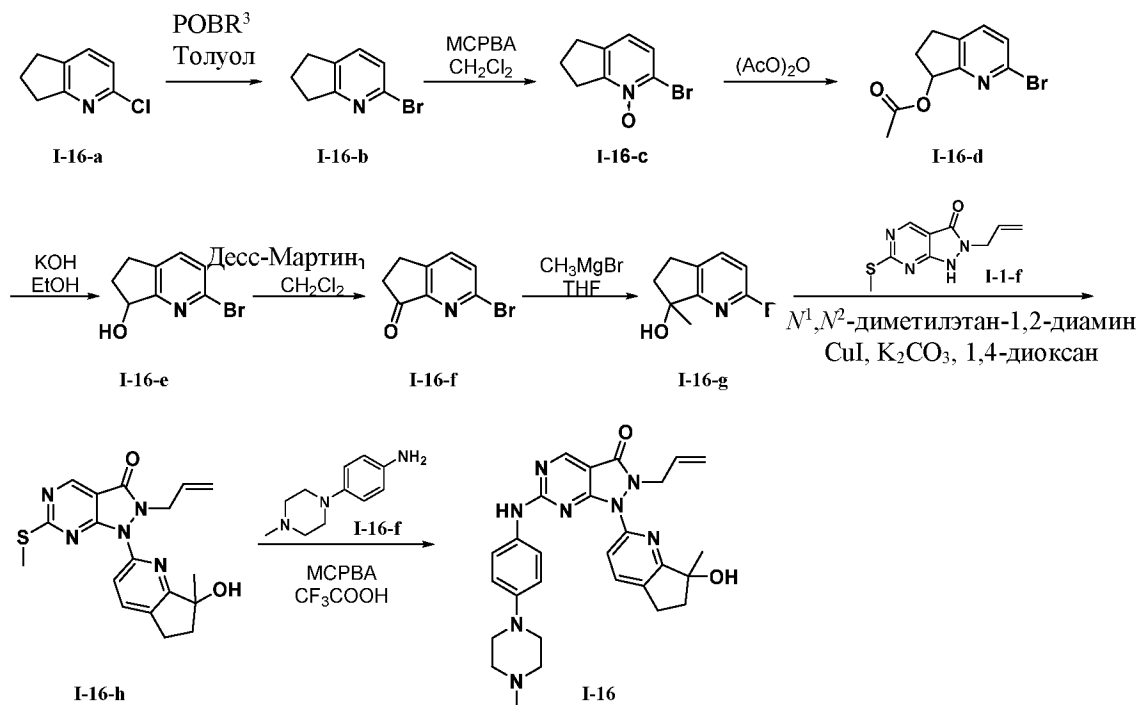
[0690] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (22 мг, 0,1 ммоль) с содержанием 77% добавляли к раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (35 мг, 0,09 ммоль) (**I-16-h**) в 15 мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь 4-(2-метил-2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-ил)анилина (50 мг, 0,22 ммоль) (**I-13-d**) и 0,2 мл *N,N*-диизопропилэтиламина в 3 мл дихлорметана в вышеуказанной реакционной смеси перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали тонкослойной хроматографией {7 М аммиачный метанол:(дихлорметан:этилацетат = 8:2)} = 1:20 с получением 7 мг 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-((4-(2-метил-2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-13**) в виде желтого твердого вещества с выходом 13%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Гц, 2H), 5.69 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.3 Гц, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.2, 1.0 Гц, 1H), 4.92 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Гц, 1H), 4.84 (dd, *J* = 15.6, 5.5 Гц, 1H), 4.72 (dd, *J* = 15.7, 6.6 Гц, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.5 Гц, 4H), 3.11-3.02 (m, 5H), 2.9²⁻².83 (m, 1H), 2.50-2.42 (s, 3H), 2.4²⁻².26 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 553$.

[0691] Вариант выполнения изобретения 14



[0692] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-метилтиопиразола[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-16-h**) (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 10 мл толуола и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (30 мг, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль) и 4-(7-метил-2,7-дiazаспиرو[3.5]нонан-2-ил)анилин (**I-14-a**) (30 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-((4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (представленного формулой **I-14**) в виде желтого твердого вещества (28 мг, 46,78%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.71 (d, *J* = 40.7 Гц, 1H), 7.86 (dd, *J* = 15.2, 7.9 Гц, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 29.8, 17.3, 7.9 Гц, 2H), 6.46 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 16.4, 10.3, 6.1 Гц, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 2H), 4.76 (dt, *J* = 23.8, 14.4 Гц, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.06 (dt, *J* = 16.0, 6.9 Гц, 1H), 2.95 - 2.67 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.25 (dt, *J* = 15.2, 7.4 Гц, 2H), 1.98 (t, *J* = 5.3 Гц, 4H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 553.

[0693] Вариант выполнения изобретения 16



[0694] Стадия 1:

[0695] 2-Хлор-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин (**I-16-a**) (23,0 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл), к реакционной смеси добавляли оксидбромид фосфора (46 ммоль), реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов. Значение pH реакционной смеси довели до 9 путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали с отсасыванием, неочищенный продукт выпаривали досуха, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 100/0-50/50) с получением целевого соединения 2-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридина (**I-16-b**) (4,0 г, 89 %) в виде серого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 198$.

[0696] Стадия 2:

[0697] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин (**I-16-b**) (18,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), добавляли к реакционной смеси 3-хлорпероксибензойную кислоту (27,0 ммоль, 70 %) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции значение pH реакционной смеси довели до 9 путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем смесь экстрагировали дихлорметаном; органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали с отсасыванием, упаривали досуха, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол = 100/0-97/3) с получением целевого соединения 2-бром-6,7-

дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-1-оксида (**I-16-c**) (3,2 г, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=216$.

[0698] Стадия 3:

[0699] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-1-оксид (**I-16-c**) (15,0 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (30 мл), и реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, и реакцию смесь выпаривали досуха. Значение pH реакционной смеси довели до 9 путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали с отсасыванием, неочищенный продукт выпаривали досуха, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=100/0-50/50) с получением целевого соединения 2-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ила ацетата (**I-16-d**) (2,7 г, 71 %) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=256$.

[0700] Стадия 4:

[0701] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ил ацетат (**I-16-d**) (11,0 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл) и воде (10 мл), к нему добавляли гидроксид калия (12,0 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали с отсасыванием, неочищенный продукт выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 100/0-50/50) с получением целевого соединения 2-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ола (**I-16-b**) (1,50 г, 66 %) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=214$.

[0702] Стадия 5:

[0703] 2-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол (**I-16-e**) (7,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и 3-оксо-115-бензо[*d*][1,2]йодазол-1,1,1(3*H*)-триацетат (14,0 ммоль) добавляли к нему и реакцию смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 100/0-50/50) с получением целевого соединения 2-бром-5,6-дигидро-7*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-она (**I-16-f**) (1,20 г, 81%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=212$.

[0704] Стадия 6:

[0705] 2-Бром-5,6-дигидро-7*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-он (**I-16-f**) (3,54 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл), реакцию смесь охлаждали до 0°C,

добавляли метилмагнийбромид (7,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 100/0-50/50) с получением целевого соединения 2-бром-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ола (**I-16-g**) (320 мг, 39,7%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=229.

[0706] Стадия 7:

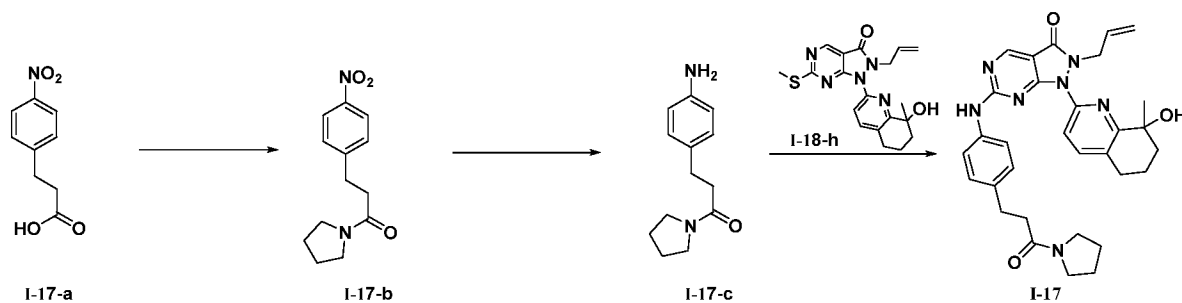
[0707] 2-Аллил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-1-f**) (1,54 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (20 мл) и к реакционной смеси добавляли *N*¹,*N*²-диметилэтил-1,2-диамин (2,81 ммоль), йодид меди (1,40 ммоль), карбонат калия (1,96 ммоль) и 2-бром-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол (**I-16-g**) (1,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C под защитой азота и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 100/0-50/50) с получением целевого соединения 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-16-h**) (170 мг, 32,8%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 370.

[0708] Стадия 8:

[0709] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-16-h**) (0,23 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл), к нему добавляли 3-хлорфеноксимурavinную кислоту (0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем реакционную смесь выпаривали досуха, полученный промежуточный сульфоксид растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл); к раствору добавляли 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (**I-16-f**) (0,25 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. Значение pH реакционной смеси доводили до 9 насыщенным раствором карбоната натрия, добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл), фазы разделяли, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали досуха, готовили и очищали с помощью жидкой фазы с получением 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-16**) в виде белого

твёрдого вещества (25 мг, 21,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.94 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.77-7.53 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.76-5.63 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 4.87 (d, $J = 17.1$ Гц, 1H), 4.81-4.54 (m, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Гц, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.01 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Гц, 1H), 1.46 (s, 3H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 513$.

[0710] Вариант выполнения изобретения 17



[0711] Стадия 1:

[0712] 3-(4-Нитрофенил)пропионовую кислоту (300 мг, 1,54 ммоль) и пирролидин (**I-17-a**) (131 мг, 1,84 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и к ним добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (1,47 г, 50%, 2,31 ммоль), и реакцию проводили при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали пропусканием через колонку (метанол/дихлорметан = 0-10%) с получением белого твёрдого вещества (**I-17-b**) (300 мг, 78,6%). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 249$.

[0713] Стадия 2:

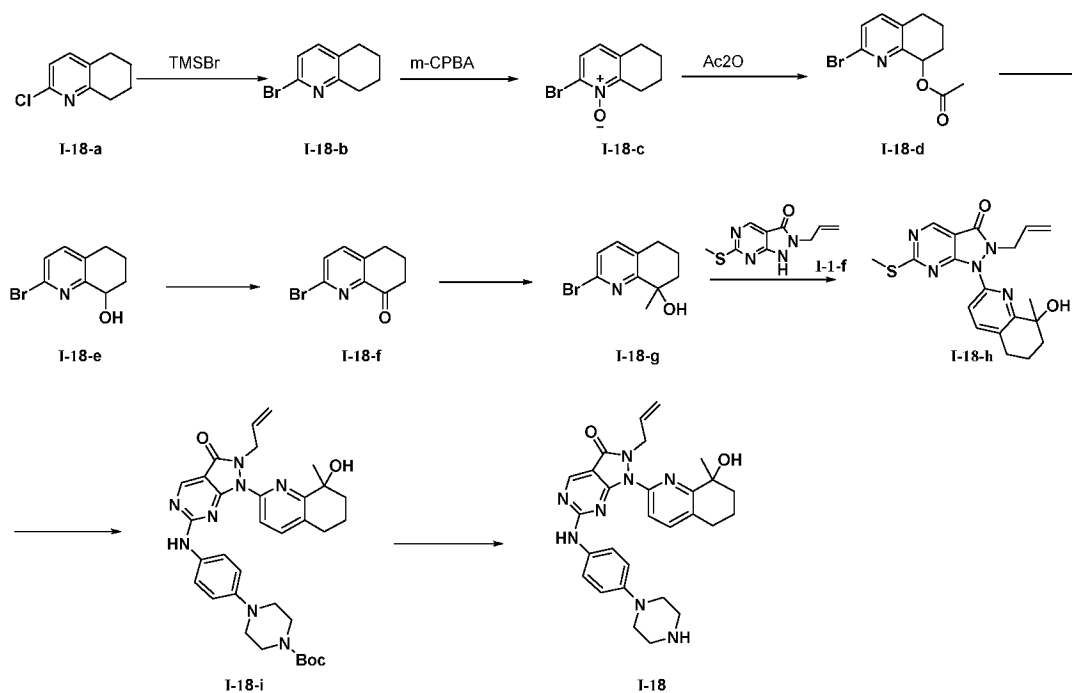
[0714] 3-(4-Нитрофенил)-1-пирролидин-1-ил-пропан-1-он (**I-17-b**) (50 мг, 0,20 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, к нему добавляли 10% Pd/C (30 мг) и реакционную смесь перемешивали при 15°C с водородом (15 psi) в течение 2 часов. Остаток фильтровали и концентрировали с получением белого твёрдого вещества (**I-17-c**) (40 мг, 91%). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 219$.

[0715] Стадия 3:

[0716] 2-Аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-6,7-дигидро-5H-хинолин-2-ил)-6-метилтиопиразола[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-18-h**) (40, 0,10 ммоль) растворяли в 10 мл толуола, к нему добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (32 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль) и 3-(4-аминофенил)-1-пирролидин-1-илпропан-1-он (**I-17-c**) (27 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением

2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-((4-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-17**) (28,55 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 18.0, 8.3$ Гц, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.81 - 5.66 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 10.2, 1.1$ Гц, 1H), 4.94 (ddd, $J = 14.9, 10.8, 3.6$ Гц, 2H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 11.5, 4.8$ Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.91 (dt, $J = 10.7, 7.3$ Гц, 4H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.14 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 5H), 1.62 (d, $J = 8.4$ Гц, 3H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 554$.

[0717] Вариант выполнения изобретения 18



[0718] Стадия 1:

[0719] 2-Хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (2 г, 11,93 ммоль) (**I-18-a**) растворяли в 40 мл ацетонитрила, к нему добавляли бромтриметилсилан (7,3 г, 43,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под микроволнами при 150°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (этилацетат/петролейный эфир = 0-100%) с получением продукта 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**I-18-b**) (2,4 г, 95 %) в виде бесцветного масла. LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 554$.

[0720] Стадия 2:

[0721] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (**I-18-b**) (2,4 г, 11 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана и к нему добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (3,3 г, 70%, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (этилацетат/петролейный эфир = 0-50%) с получением продукта 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1-оксида (**I-18-c**) (2,36 г, 91 %) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=228$.

[0722] Стадия 3:

[0723] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин 1-оксид (**I-18-c**) (2,36 г, 10,3 ммоль) растворяли в 50 мл уксусного ангидрида и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали пропусканием через колонку (этилацетат/петролейный эфир = 0-50%) с получением продукта 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ила ацетата (**I-18-d**) (2,2 г, 79 %) в виде бесцветного масла. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=270$.

[0724] Стадия 4:

[0725] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ила ацетат (**I-18-d**) (2,2 г, 8,17 ммоль) растворяли в 20 мл этанола и добавляли раствор KOH (500 мг, 8,93 ммоль), растворенного в 50 мл этанола, и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 50 мл воды, смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного маслянистого продукта 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (**I-18-e**) (1,6 г, 86%). LC-MS: m/z : $(M+H)^+=228$.

[0726] Стадия 5:

[0727] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол (**I-18-e**) (1,6 г, 7,0 ммоль) растворяли в 50 мл дихлорметана и добавляли реактив Десс-Мартина (8 г, 18,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водным раствором тиосульфата натрия, экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (этилацетат/петролейный эфир = 0-50%) с получением 2-бром-6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она (**I-18-f**) (760 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=242$.

[0728] Стадия 6:

[0729] 2-Бром-6,7-дигидрохинолин-8(5*H*)-он (**I-18-f**) (1,2 г, 5,3 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана и добавляли 3М метилмагнийбромид (2,6 мл, 7,8 ммоль) при 0°C и после добавления смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (этилацетат/петролейный эфир = 0-50%) с получением 2-бром-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (**I-18-g**) (1,3 г, 82%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 226$.

[0730] Стадия 7:

[0731] Смесь 2-бром-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (**I-18-g**) (750 мг, 3,10 ммоль), смесь 2-аллил-6-метилтио-1*H*-пиразоло[1][3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-f**) (688 мг, 3,10 ммоль), йодида меди (592 мг, 3,0978 ммоль), карбоната калия (855 мг, 6,1955 ммоль) и *N*¹,*N*²-диметилэтан-1,2-диамина (410 мг, 4,65 ммоль) суспендировали в 20 мл диоксана и смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (этилацетат/петролейный эфир = 0-60%) с получением 2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-18-h**) (430 мг, 36,2%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 384$.

[0732] Стадия 8:

[0733] 2-Аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-18-h**) (40 мг, 0,10 ммоль) растворяли в 10 мл толуола, к нему добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (30 мг, 0,14 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль) и *трет*-бутил 4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилат (33 мг, 0,12 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(4-((2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-*трет*-бутил-4-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (**I-18-i**) (25 мг, 39,12 %) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 613$.

[0734] Стадия 9:

[0735] *Трет*-бутил 4-(4-((2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-*трет*-бутил-4-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**I-18-i**) (25 мг, 0,041 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана и к нему добавляли раствор хлористоводородной кислоты/диоксана (3 мл, 4 М), затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и готовили с помощью HPLC с получением грязно-белого твердого вещества 2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-6-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-18**) (19 мг, 94,14%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.81 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.18 - 6.92 (m, 2H), 5.81 - 5.60 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.2, 1.2 Гц, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 16.1, 6.3 Гц, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.4 Гц, 8H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 2.18 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=513.

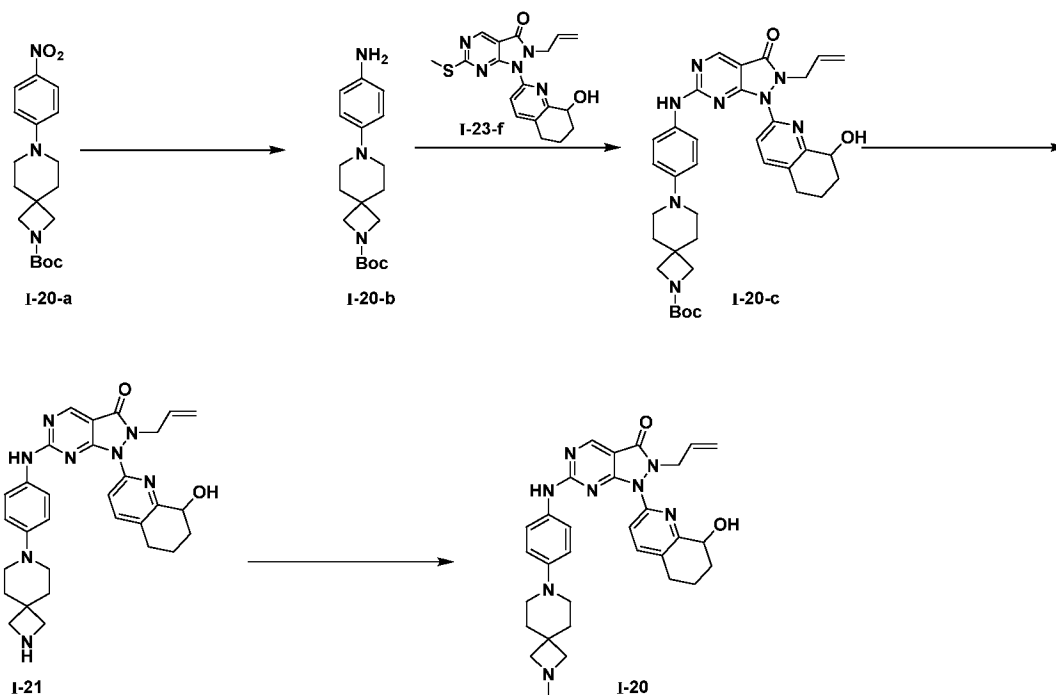
[0736] Вариант выполнения изобретенияиант 19



[0737] 2-Аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-18-h**) (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 10 мл толуола, к нему добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (30 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль) и 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (30 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-19**) в виде желтого твердого вещества (26 мг, 47,34%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.1 Гц, 2H), 5.90 - 5.61 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.2, 0.9 Гц, 1H), 4.95 (dd, *J* = 12.2, 6.2 Гц, 2H), 4.79 (dd, *J* = 16.1, 6.3 Гц, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 4H), 2.97 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 2.39

(s, 3H), 2.15 -1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 8.9$ Гц, 3H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 527$.

[0738] Вариант выполнения изобретения 20 и вариант выполнения изобретения 21



[0739] Стадия 1:

[0740] *Трет*-бутил 7-(4-нитрофенил)-2,7-дiazаспиро[3.4]нонан-2-карбоксилат (80 мг, 0,23 ммоль) (представленный формулой **I-20-a**) и 10% палладия на углеороде (30 мг) добавляли к 25 мл метанола, реакционную колбу трижды вентилировали водородным баллоном и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением 70 мг *трет*-бутил 7-(4-аминофенил)-2,7-дiazаспиро[3.4]нонан-2-карбоксилата (**I-20-b**) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Выход составил 95%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 318$.

[0741] Стадия 2:

[0742] *м*-Хлорпероксибензойную кислоту (38 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (53 мг, 0,143 ммоль) (**I-23-f**) в 15 мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь *трет*-бутил 7-(4-аминофенил)-2,7-дiazаспиро[3.4]нонан-2-карбоксилата (60 мг, 0,189 ммоль) (**I-20-b**) и 0,2 мл *N,N*-диизопропилэтиламина в 3 мл дихлорметана в вышеуказанной реакционной смеси перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали тонкослойной хроматографией {7 М аммиачный

метанол:(дихлорметан:этилацетат = 8:2)} = 1:13 с получением 70 мг метил 7-(4-((2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)-2,7-дiazапиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (**I-20-с**) в виде желтого твердого вещества, выход: 76%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 639$.

[0743] Стадия 3:

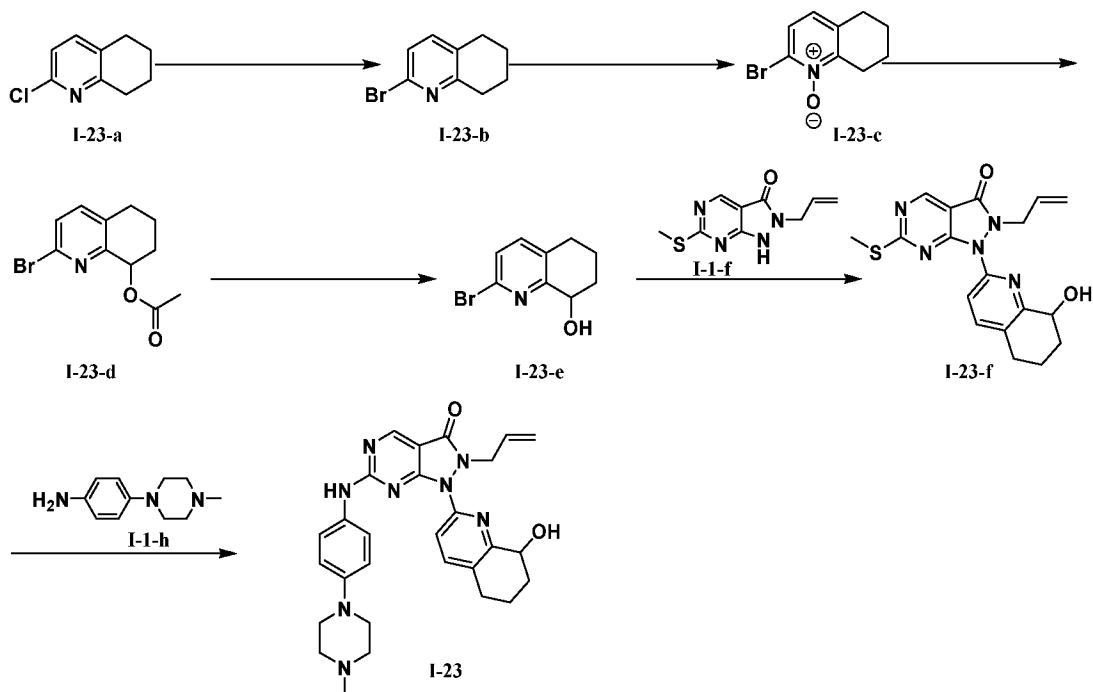
[0744] Метил 7-(4-((2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)-2,7-дiazапиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (**I-20-с**) (70 мг, 0.11 ммоль) добавляли к смешанному раствору 5 мл дихлорметана и 5 мл трифторуксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, добавляли 30 мл дихлорметана и 2 мл метанола, полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (10 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и очищали с помощью тонкослойной хроматографии {7 М аммиачный метанол:(дихлорметан:этилацетат = 8:1)} = 1:9 с получением 45 мг 6-((4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-21**) в виде желтого твердого вещества, выход: 76%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 5.73 (ddt, J = 16.3, 10.3, 6.0 Гц, 1H), 5.07 (dd, J = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 5.00 (dd, J = 17.1, 1.2 Гц, 1H), 4.73 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 4.69 - 4.67 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 3.46 (d, J = 8.2 Гц, 4H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 6H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 539$.

[0745] Стадия 4:

[0746] 6-((4-(2,7-Дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (25 мг, 0,046 ммоль) (**I-21**), 0,1 мл водного раствора формальдегида и ацетат боргидрида натрия (30 мг, 0,14 ммоль) добавляли к 8 мл метанола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли 20 мл дихлорметана и 1 мл метанола, полученную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (5 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и очищали методом тонкослойной хроматографии {7 М аммиачный метанол:(дихлорметан:этилацетат = 8:2)} = 1:10 с получением 45 мг 2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-((4-(2-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-20**) в виде желтого твердого вещества с выходом 58%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Гц,

2H), 6.90 (t, $J = 6.2$ Гц, 2H), 5.74 (ddt, $J = 16.3, 10.3, 6.0$ Гц, 1H), 5.08 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Гц, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Гц, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 8H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 6H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 553$.

[0747] Вариант выполнения изобретения 23



[0748] Стадия 1:

[0749] К 15 мл ацетонитрила добавляли 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (**I-23-a**) (0,71 г, 4,23 ммоль) и бромтриметилсилан (3 г, 19,6 ммоль), смесь нагревали и перемешивали при 150°C в течение 3 часов в микроволновых условиях. После охлаждения и концентрирования реакционной смеси медленно добавляли 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия до тех пор, пока значение pH не стало около 10; затем смесь трижды экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали на колонке (этилацетат:петролейный эфир=0-15%) с получением 0,82 г 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**I-23-b**) в виде бесцветного масла, выход: 91%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 212$.

[0750] Стадия 2:

[0751] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (**I-23-b**) (0,82 г, 3,9 ммоль) добавляли к 25 мл дихлорметана, затем к 25 мл дихлорметана также добавляли 77 % *m*-хлорпероксибензойную кислоту (1,32 г, 5,9 ммоль) и смесь добавляли к раствору соединения 2, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном (3×30

мл), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали на колонке (этилацетат:петролейный эфир = 0-80%) с получением 0,82 г 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолина 1-оксида (**I-23-c**) в виде белого твердого вещества, выход: 93%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=228$.

[0752] Стадия 3:

[0753] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолина 1-оксид (**I-23-c**) (0,82 г, 3,6 ммоль) растворяли в 20 мл уксусного ангидрида и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем к ней добавляли 30 мл дихлорметана, смесь дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл), затем один раз промывали 10 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, затем остаток пропускали через колонку (этилацетат:петролейный эфир = 0-30%) с получением 0,74 г 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ила ацетата (**I-23-d**) в виде бесцветного масла, выход: 76 %. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=270$.

[0754] Стадия 4:

[0755] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ила ацетат (**I-23-d**) (0,74 г, 2,7 ммоль) добавляли к 20 мл этанола, затем к нему добавляли 20 мл раствора гидроксида калия (154 мг, 2,75 ммоль) в этаноле. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 25 мл воды, большую часть этанола выпаривали; затем смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл), промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, затем остаток пропускали через колонку (этилацетат:петролейный эфир = 0-50%) с получением 0,58 г 2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (**I-23-e**) в виде бесцветного масла, выход: 93%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 4.71 (t, J = 6.6 Гц, 0H), 3.55 (s, 0H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+=227$.

[0756] Стадия 5:

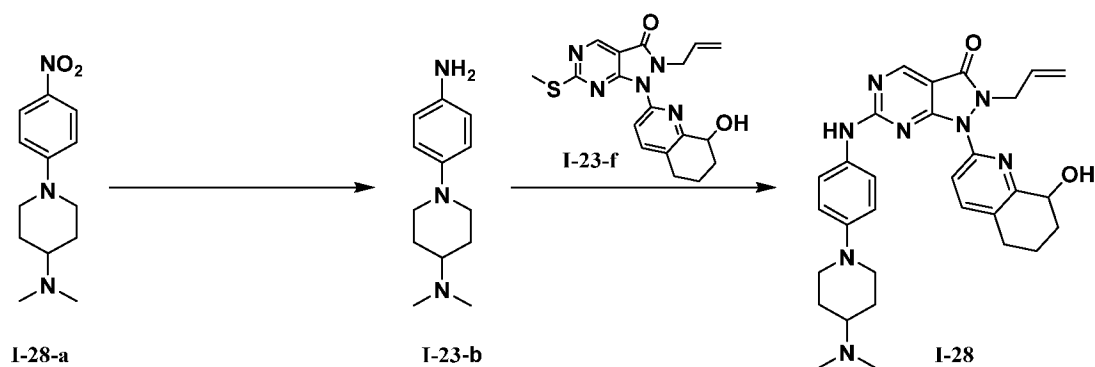
[0757] 2-Бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол (**I-23-e**) (0,58 г, 2,54 ммоль), 2-аллил-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (0,58 г, 2,61 ммоль) (**I-1-f**), йодид меди (0,5 г, 2,6 ммоль), карбонат калия (0,72 г, 5,22 ммоль) и *N*¹,*N*²-диметилэтилендиамин (0,46 г, 5,2 ммоль) добавляли к 20 мл 1,4-диоксана и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C под защитой аргона. Продукт реакции охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта, затем неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (метанол:дихлорметан = 0-10%) с получением 0,50 г

2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-23-f**) в виде белого твердого вещества, выход: 50%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=370$.

[0758] Стадия 6:

[0759] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (38 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (53 мг, 0,14 ммоль (**I-23-f**)) в 20 мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (35 мг, 0,18 ммоль) (**I-1-h**) и 0,2 мл *N,N*-диизопропилэтиламина и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали пропусканием через колонку (метанол:дихлорметан = 0-20%) и затем готовили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 34 мг 2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-23**) в виде желтого твердого вещества, выход: 34%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 5.72 (ddt, $J = 16.4, 10.3, 6.0$ Гц, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 0.9$ Гц, 1H), 4.99 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Гц, 1H), 4.72 (t, $J = 6.5$ Гц, 1H), 4.67 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 4H), 2.94 - 2.75 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+=513$.

[0760] Вариант выполнения изобретения 28



[0761] Стадия 1:

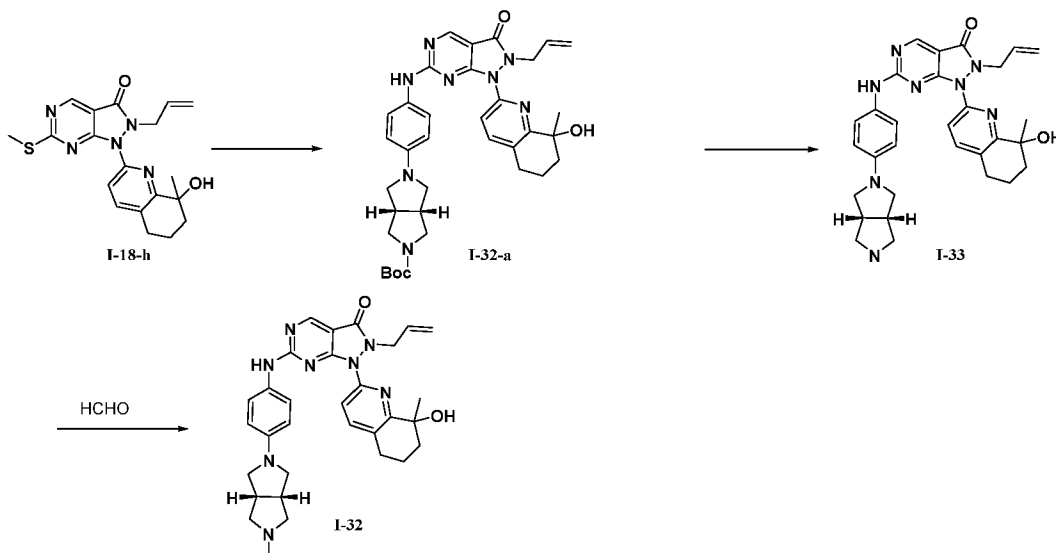
[0762] К 25 мл метанола добавляли *N,N*-диметил-1-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амин (60 мг, 0,24 ммоль) (**I-28-a**) и 10% палладия на углеводе (30 мг), и реакционную колбу трижды вентилировали баллоном с водородом, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали досуха с получением 50 мг 1-(4-аминофенил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-

амин (**I-28-b**) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Выход составил 95%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 220$.

[0763] Стадия 2:

[0764] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (30 мг, 0,134 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (40 мг, 0,108 ммоль) (**I-23-f**) в 15 мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 1-(4-аминофенил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-амин (50 мг, 0,228 ммоль) (**I-28-b**) и 0,2 мл *N,N*-диизопропилэтиламина и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт готовили высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением 25 мг 2-аллил-6-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-1-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она формиата (**I-28**) в виде желтого твердого вещества с выходом 42%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (q, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 4.98 (d, $J = 17.1$ Гц, 1H), 4.72 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.66 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Гц, 2H), 3.06 (t, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 11.9$ Гц, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.85 (m, 4H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 541$.

[0765] Вариант выполнения изобретения 32 и вариант выполнения изобретения 33



[0766] Стадия 1:

[0767] 2-Аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-2-ил)-6-метилтиопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (40 мг, 0,104 ммоль) (**I-18-h**) растворяли в 10 мл толуола, добавляли к нему 3-хлорпероксибензойную кислоту (30 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли

диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль) и *трет*-бутил (3*aR*,6*aS*)-2-(4-аминофенил)-1,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-5-карбоксилат (30 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *трет*-бутил (3*aR*,6*aS*)-5-(4-((2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (**I-32-a**) (35 мг, 52,53%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=639.

[0768] Стадия 2:

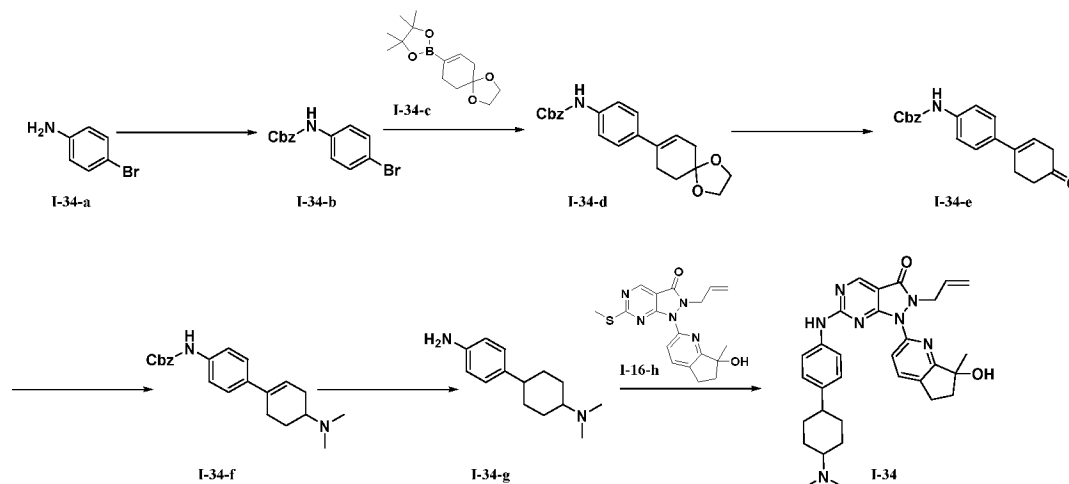
[0769] *Трет*-бутил (3*aR*,6*aS*)-5-(4-((2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (**I-32-a**) (35 мг, 0,055 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана, добавляли к нему 6 мл 4 М раствора соляной кислоты в диоксане и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-аллил-6-((4-((3*aR*,6*aS*)гексагидропирроло[3,4-*c*]пирроло-2(1*H*)-ил)фенил)амино)-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-33**) (30 мг, 95,21 %) в виде желто-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Гц, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 5.89 - 5.56 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 10.1 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.26 (s, 5H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 6.3 Гц, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 6.3 Гц, 1H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 539.

[0770] Стадия 3:

[0771] 2-Аллил-6-((4-((3*aR*,6*aS*)гексагидропирроло[3,4-*c*]пирроло-2(1*H*)-ил)фенил)амино)-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-33**) (30 мг, 0,052 ммоль) растворяли в 2 мл метанола, и добавляли к нему 37% водный раствор формальдегида (21 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и готовили с помощью TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 20 мг желтого твердого вещества, затем твердое вещество готовили в жидкой фазе с получением 2-аллил-1-(8-гидрокси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-6-((4-((3*aR*,6*aS*)-5-метилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-32**) (8,5 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.52 (d, *J* =

8.2 Гц, 2H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.73 (ddd, $J = 16.7, 10.2, 6.0$ Гц, 1H), 5.05 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 2H), 4.79 (dd, $J = 16.1, 6.3$ Гц, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 4H), 3.18 (d, $J = 7.1$ Гц, 4H), 3.03 (d, $J = 10.4$ Гц, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.13 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 553$.

[0772] Вариант выполнения изобретения 34



[0773] Стадия 1:

[0774] 4-Броманилин (**I-34-a**) (58,1 ммоль) растворяли в толуоле (250 мл), к реакционной смеси добавляли карбонат калия (87,2 ммоль) и бензилхлорформат (87,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов под защитой азота. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт промывали небольшим количеством этилацетата с получением 15,2 г целевого соединения бензил (4-бромфенил)карбамата (**I-34-b**) в виде белого твердого вещества с выходом 85,4 %. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 306$.

[0775] Стадия 2:

[0776] Бензил (4-бромфенил)карбамат (**I-34-b**) (16,0 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл) и к реакционной смеси добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолан (представленный формулой **I-34-c**) (16,0 ммоль), карбонат натрия (42,0 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,6 ммоль), реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол = 100/0-95/5) с получением 5,6 г целевого соединения бензил (4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)фенил)карбамата (**I-34-d**) в виде белого твердого вещества с выходом 94%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 367$.

[0777] Стадия 3:

[0778] Бензил (4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)фенил)карбамат (**I-34-d**) (15,0 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл). К реакционной смеси добавляли соляную кислоту (20 мл, 4 ммоль/л), реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 16 часов. Значение pH реакционной смеси доводили до 9 карбонатом калия, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением 4,0 г целевого соединения бензил (4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамата (**I-34-e**) в виде желтого твердого вещества с выходом 81%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺=322.

[0779] Стадия 4:

[0780] Бензил (4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (**I-34-e**) (12,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл), к реакционной смеси добавляли гидрохлорид диметиламина (25,0 ммоль), диизопропилэтиламин (25,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (37,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, реакционную смесь упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол = 100/0-95/5) с получением 3,5 г целевого соединения бензил (4'-(диметиламино)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамата (**I-34-f**) в качестве желтого твердого вещества с выходом 80%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺=351.

[0781] Стадия 5:

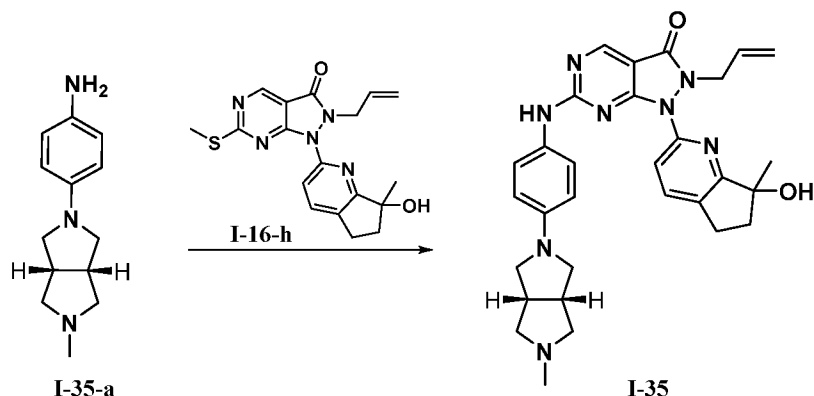
[0782] Бензил (4'-(диметиламино)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (**I-34-f**) (10,0 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), добавляли палладий на углеороде (350 мг) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов; реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт промывали небольшим количеством этилацетата с получением 1,2 г целевого соединения 4-(4-(диметиламино)циклогексил)анилина (**I-34-g**) в виде белого твердого вещества с выходом 55 %. LC-MS: m/z: (M+H)⁺=219.

[0783] Стадия 6:

[0784] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он (**I-16-h**) (0,14 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл), добавляли 3-хлорфеноксимуравьиную кислоту (0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем реакционную смесь выпаривали досуха, полученный промежуточный сульфоксид растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл); к раствору добавляли 4-(4-(диметиламино)циклогексил)анилин (**I-34-g**) (0,15 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,3

мл), реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. pH реакционной смеси доводили до 9 насыщенным раствором карбоната натрия, добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл), фазы разделяли, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным раствором сульфата натрия, фильтровали, выпаривали досуха, готовили и очищали с помощью жидкой фазы с получением 25 мг 2-аллил-6-((4-(4-(диметиламино)циклогексил)фенил)амино)-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пирозоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-34**) в виде белого твердого вещества с выходом 34,2%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.86 (s, 0H), 7.72 (dd, *J* = 24.0, 8.0 Гц, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Гц, 3H), 7.18(d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 5.72 (d, *J* = 6.4 Гц, 0H), 5.37 (s, 0H), 4.99 (dd, *J* = 39.8, 13.5 Гц, 1H), 4.79 (d, *J* = 23.4 Гц, 1H), 3.07 (s, 0H), 2.91 (d, *J* = 7.6 Гц, 0H), 2.54 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 5.9 Гц, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.55 (s, 1H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=540.

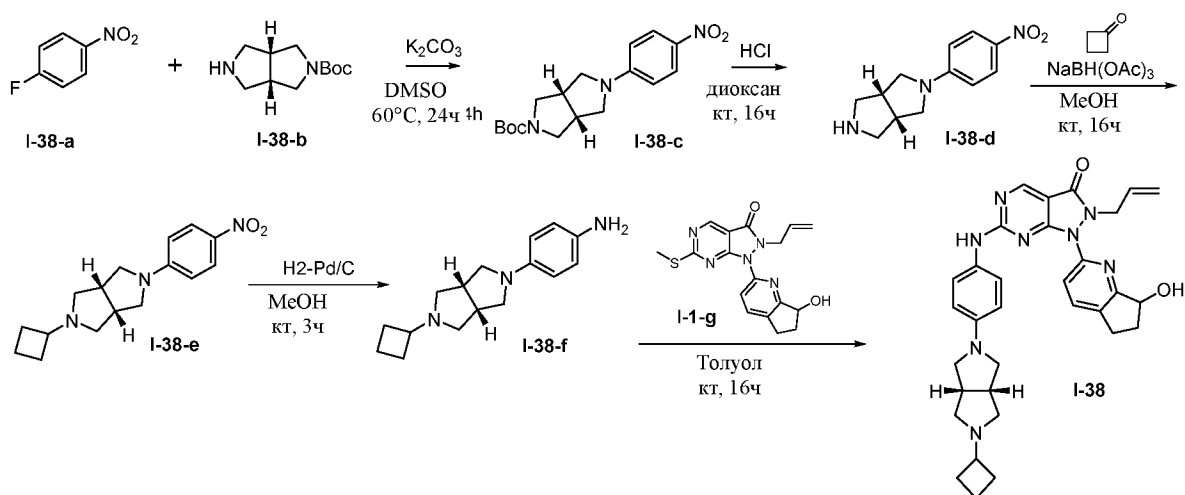
[0785] Вариант выполнения изобретения 35



[0786] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пирозоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-16-h**) (0,14 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл), добавляли к нему 3-хлорфеноксимуравьиную кислоту (0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем реакционную смесь выпаривали досуха, полученный промежуточный сульфоксид растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл); к раствору добавляли 4-(-5-метилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)анилин (**I-35-a**) (0,15 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. pH реакционной смеси доводили до 9 насыщенным раствором карбоната натрия, добавляли к ней воду (50 мл) и этилацетат (50 мл), фазы разделяли, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным раствором сульфата натрия, фильтровали, выпаривали досуха, готовили и очищали с помощью жидкой фазы с получением 12,5 мг 2-аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-((4-(5-метилгексагидропирроло[3,4-

с]пиррол-2(1*H*)-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-35**) в виде желтого твердого вещества с выходом 17,1%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 23.7, 8.0 Гц, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 5.75-5.63 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 39.0, 13.6 Гц, 2H), 4.85-4.63 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (d, *J* = 9.3 Гц, 2H), 3.30-3.00 (m, 5H), 2.96-2.62 (m, 6H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 539.

[0787] Вариант выполнения изобретения 38



[0788] Стадия 1:

[0789] *n*-Фторнитробензол (представленный формулой **I-38-a**) (1,0 г, 7,09 ммоль) растворяли в 20 мл DMSO и затем добавляли к нему *трет*-бутил (3*aR*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (**I-38-b**) (1,5 г, 7,09 ммоль) и карбонат калия (2,9 г, 21 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. По окончании реакции добавляли 30 мл воды и смесь дважды экстрагировали 30 мл этилацетата каждый раз. Органические фазы объединяли, промывали 30 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, а неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. Желтое твердое вещество (**I-38-c**) (2,34 г, 7,02 ммоль) получали с выходом 99%.

[0790] Стадия 2:

[0791] *Трет*-бутил (3*aR*,6*aS*)-5-(4-нитрофенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (**I-38-c**) (2,34 г, 7,02 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли 0,5 мл 4*n*. раствора хлористого водорода в диоксане, и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт сначала растворяли в воде, а затем экстрагировали дихлорметаном. Значение pH водного слоя доводили до 10 с помощью 2 *n*. раствора NaOH и фильтровали с получением желтого твердого вещества (**I-38-d**) (1,6 г, 6,90 ммоль) с выходом 98%.

[0792] Стадия 3:

[0793] (3a*R*,6a*S*)-2-(4-нитрофенил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол (**I-38-d**) (300 мг, 1,29 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем добавляли к нему циклобутанон (270 мг, 3,86 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,37 г, 6,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в этилацетате, дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и неочищенный продукт, полученный концентрированием, очищали тонкослойной хроматографией с получением желтого твердого вещества (**I-38-e**) (240 мг, 0,835 ммоль) с выходом 65 %.

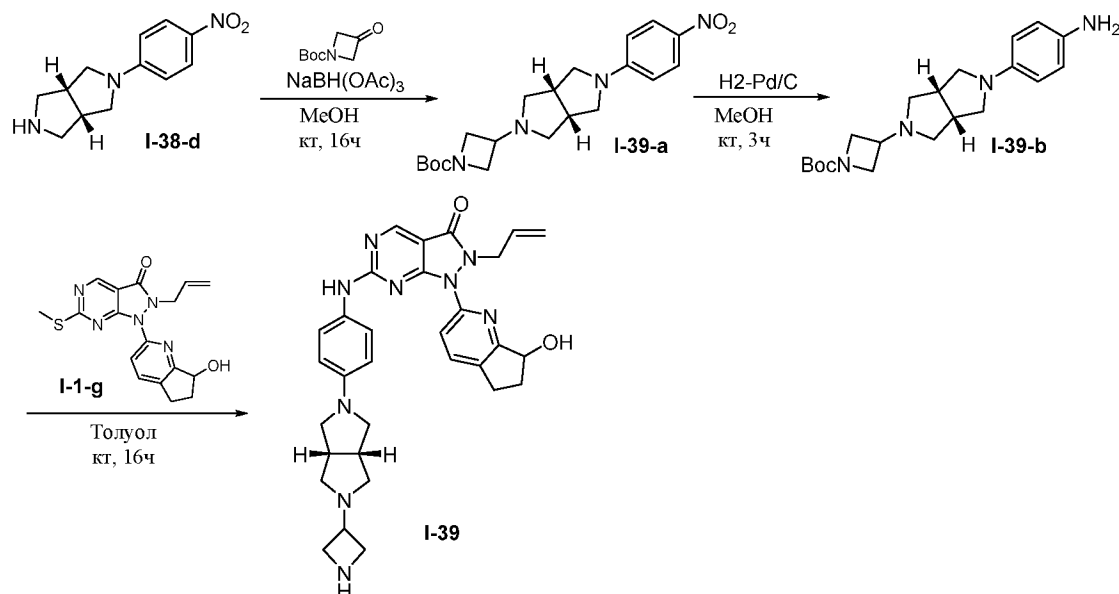
[0794] Стадия 4:

[0795] (3a*R*,6a*S*)-2-циклобутил-5-(4-нитрофенил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол (представленный формулой **I-38-e**) (240 мг, 0,835 ммоль) и палладий на углероде (10 мг) растворяли в 10 мл метанола и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре под водородным баллоном. После завершения реакции смесь фильтровали через диатомит с получением желтого твердого вещества (**I-38-f**) (176 мг, 0,684 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии, с выходом 82%. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=258,1.

[0796] Стадия 5:

[0797] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (42 мг, 0,185 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-g**) (60 мг, 0,168 ммоль) в 15 мл толуола и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с получением раствора 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилсульфинил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она в толуоле. 4-((3a*R*,6a*S*)-5-циклобутилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)анилин (**I-38-f**) (48 мг, 0,185 ммоль) и 0,1 мл *N,N*-диизопропилэтиламин добавляли к полученному раствору и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт отделяли и очищали тонкослойной хроматографией (7 М аммиачный метанол:дихлорметан = 0-10%) с получением 21 мг целевого соединения в виде желтого твердого вещества (**I-38**) с выходом 21%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 5.81 - 5.64 (m, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.11 (ddd, *J* = 16.0, 8.8, 3.7 Гц, 3H), 2.91 (dt, *J* = 15.9, 7.8 Гц, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 4H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=565,3.

[0798] Вариант выполнения изобретения 39



[0799] Стадия 1:

[0800] (3a*R*,6a*S*)-2-(4-нитрофенил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол (**I-38-d**) (300 мг, 1,29 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем добавляли к нему *трет*-бутил 3-оксазетидин-1-карбоксилат (660 мг, 3,86 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,37 г, 6,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в этилацетате, дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и неочищенный продукт, полученный концентрированием, очищали тонкослойной хроматографией с получением желтого твердого вещества (**I-39-a**) (470 мг, 1,21 ммоль) с выходом 94 %.

[0801] Стадия 2:

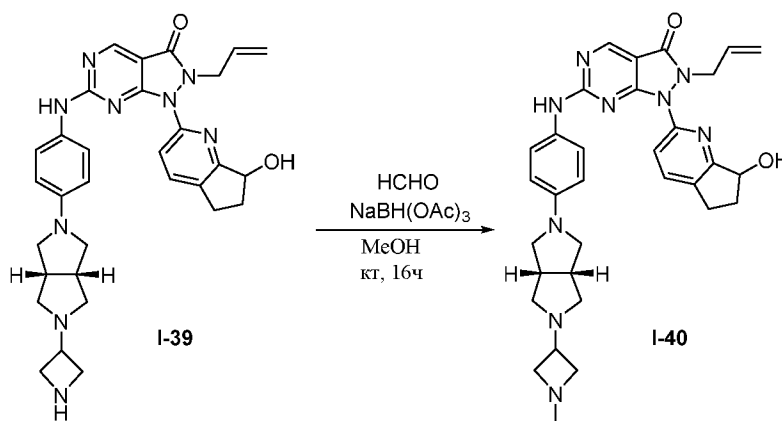
[0802] *Трет*-бутил 3-((3a*R*,6a*S*)-5-(4-нитрофенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)азетидин-1-карбоксилат (**I-39-a**) (470 мг, 1,21 ммоль) и палладий на углероде (10 мг) растворяли в 10 мл метанола и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре под водородным баллоном. После завершения реакции смесь фильтровали через диатомит с получением желтого твердого вещества (**I-39-b**) (320 мг, 0,892 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии с выходом 74%. LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+=359,2$.

[0803] Стадия 3:

[0804] К раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-g**) (84 мг, 0,236 ммоль) в 15 мл толуола добавляли *м*-хлорпероксибензойную кислоту (55 мг, 0,24 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с

получением раствора 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилсульфинил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она в толуоле. Трет-бутил 3-((3*aR*,6*aS*)-5-(4-аминофенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)азетидин-1-карбоксилат (**I-39-b**) (93 мг, 0,26 ммоль) и 0,1 мл *N,N*-диизопропилэтиламина добавляли к полученному раствору и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт отделяли и очищали тонкослойной хроматографией (7 М аммиачный метанол:дихлорметан = 0-10%) с получением защищенного Вос целевого соединения, защищенное Вос целевое соединение растворяли в 20 мл дихлорметана, добавляли 0,5 мл 4*n*. раствора хлористого водорода в диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт сначала растворяли в воде, а затем экстрагировали дихлорметаном. Отбирали водный слой, и доводили его pH до 10 с помощью 2 *n*. раствора NaOH, и фильтровали с получением 76 мг целевого соединения в виде желтого твердого вещества (**I-39**) с выходом 57%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.85 - 8.72 (m, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Гц, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Гц, 2H), 5.72 (ddt, *J* = 16.4, 10.3, 6.1 Гц, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 4.94 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 4.82 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H), 3.80 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 0H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.37 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Гц, 1H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=566,3.

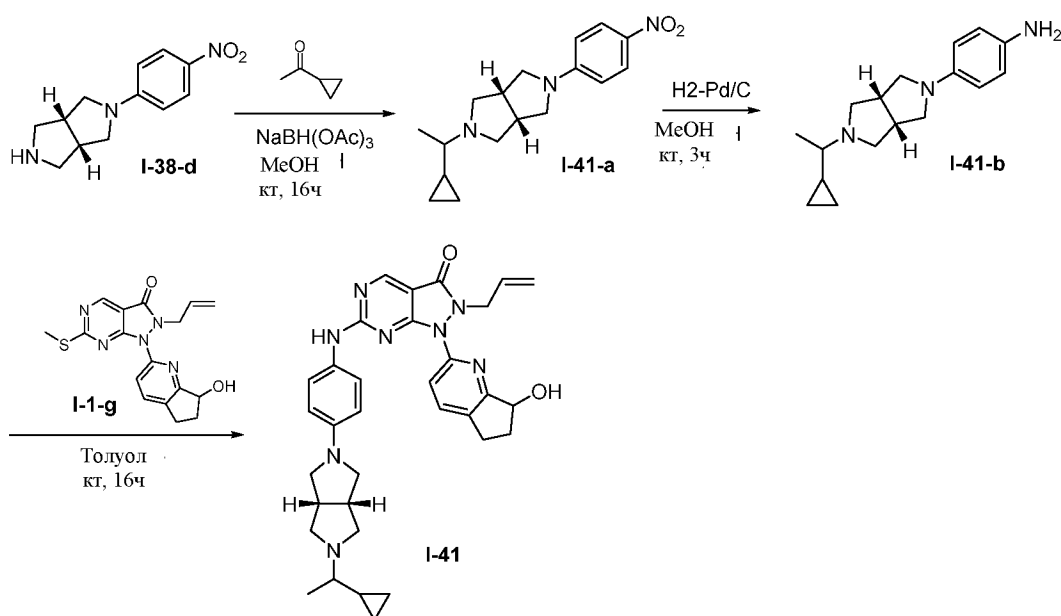
[0805] Вариант выполнения изобретения 40



[0806] 2-Аллил-6-(((4-((3*aR*,6*aS*)-5-(азетидин-3-ил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)фенил)амино)-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-39**) (70 мг, 0,124 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем к нему добавляли раствор формальдегида (0,1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (52 мг, 0,248 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в

смеси дихлорметана и метанола (10/1, 20 мл), дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и неочищенный продукт, полученный концентрированием, отделяли и очищали тонкослойной хроматографией (7 М аммиачный метанол:дихлорметан = 0-10%) с получением 14 мг целевого соединения (**I-40**) с выходом 20%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.71 (ddd, $J = 16.5, 11.3, 5.1$ Гц, 1H), 5.30 - 5.17 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 32.2, 13.5$ Гц, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 14.9, 6.6$ Гц, 4H), 3.10 (ddd, $J = 16.4, 9.0, 3.9$ Гц, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.2, 8.0$ Гц, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J = 11.9, 9.9, 5.8$ Гц, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.35 (d, $J = 6.3$ Гц, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 580,0$.

[0807] Вариант выполнения изобретения 41



[0808] Стадия 1:

[0809] (3a*R*,6a*S*)-2-(4-нитрофенил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол (**I-38-d**) (300 мг, 1,29 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем добавляли к нему 1-циклопропилэтан-1-он (325 мг, 3,86 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,37 г, 6,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в этилацетате, дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и неочищенный продукт, полученный концентрированием, очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением желтого твердого вещества цвета (**I-41-a**) (250 мг, 0,830 ммоль), с выходом 65 %.

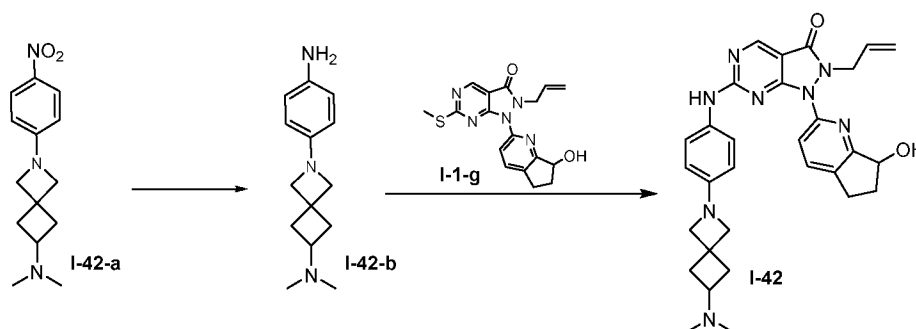
[0810] Стадия 2:

[0811] (3a*R*,6a*S*)-2-(1-циклопропилэтил)-5-(4-нитрофенил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол (**I-41-a**) (250 мг, 0,830 ммоль) и палладий на углеороде (10 мг) растворяли в 10 мл метанола и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре под водородным баллоном. После завершения реакции смесь фильтровали через диатомит с получением желтого твердого вещества (**I-41-b**) (185 мг, 0,682 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии, с выходом 82%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+=272,2$.

[0812] Стадия 3:

[0813] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (55 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-g**) (80 мг, 0,22 ммоль) в 15 мл толуола и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с получением раствора 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилсульфинил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она в толуоле. 4-((3a*R*,6a*S*)-5-(1-циклопропилэтил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)анилин (**I-41-b**) (65 мг, 0,24 ммоль) и 0,1 мл *N,N*-диизопропилэтиламин добавляли к полученному раствору и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт отделяли и очищали тонкослойной хроматографией (7 М аммиачный метанол:дихлорметан = 0-10%) с получением 25 мг целевого соединения в виде желтого твердого вещества (**I-41**) с выходом 19%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 6.64 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.70 (ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.2$ Гц, 1H), 5.24 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.00 (dd, $J = 34.2, 13.6$ Гц, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.32 (t, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J = 11.8, 8.7, 4.1$ Гц, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.69 (s, 1H), 0.59 - 0.51 (m, 1H), 0.37 (dd, $J = 9.5, 4.7$ Гц, 1H), 0.10 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Гц, 1H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+=579,0$.

[0814] Вариант выполнения изобретения 42



[0815] Стадия 1:

[0816] *N,N*-диметил-2-(4-нитрофенил)-2-азаспиро[3.3]гепт-6-амин (100 мг, 0,383 ммоль) (**I-42-a**) и 10% палладий на углероде (30 мг) добавляли к 30 мл дихлорметана, реакционную колбу трижды вентилировали баллоном с водородом и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. К реакционной смеси добавляли 5 мл метанола, затем смесь фильтровали и выпаривали досуха с получением 85 мг коричневого твердого вещества (**I-42-b**), которое непосредственно использовали на следующей стадии. Выход составил 96%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 232$.

[0817] Стадия 2:

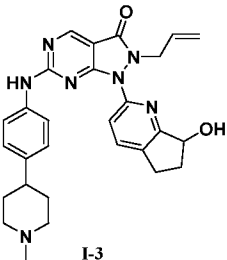
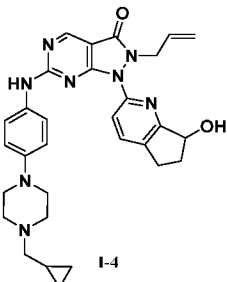
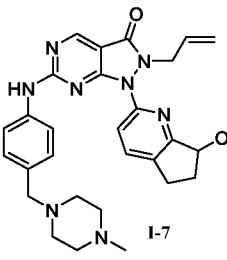
[0818] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (75 мг, 0,37 ммоль) с содержанием 85% добавляли к раствору 2-аллил-1-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (107 мг, 0,3 ммоль) (**I-42-b**) в 15 мл толуола и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

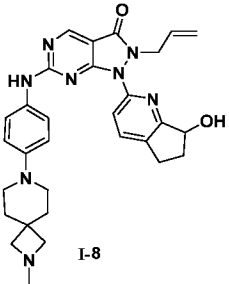
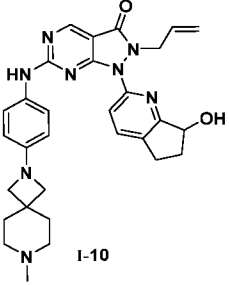
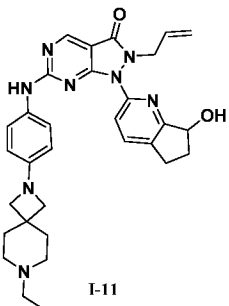
[0819] 2-(4-Аминофенил)-*N,N*-диметил-2-азаспиро[3.3]гепт-6-амин (**I-42-b**) (85 мг, 0,21 ммоль), 0,5 мл *N,N*-диизопропилэтиламина и 6 мл диметилсульфоксида добавляли к вышеуказанной реакционной смеси и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 5 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и 25 мл воды и смесь трижды экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл); затем органическую фазу объединяли, промывали 20 мл воды и 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенный продукт; неочищенный продукт разделяли пластиной для тонкослойной хроматографии {7 М аммиачный метанол: (дихлорметан:этилацетат = 8:1) = 1:9} с получением 40 мг желтого твердого вещества (**I-42**) с выходом 24%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 539$, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 6.6$ Гц, 2H), 6.40 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.69 (ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.2$ Гц, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 4.95 (d, $J = 17.1$ Гц, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.09 (ddd, $J = 16.2, 8.9, 3.8$ Гц, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 9H).

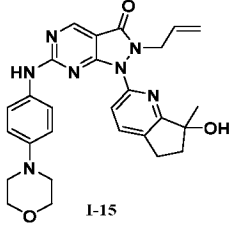
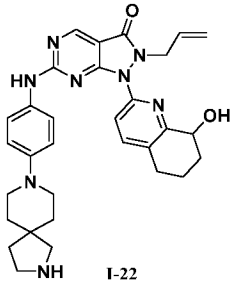
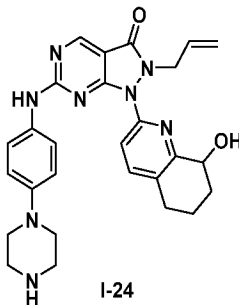
[0820] Со ссылкой на вышеприведенные варианты выполнения изобретения были получены соединения, показанные в Таблице 1, и их структурные характеристики были следующими:

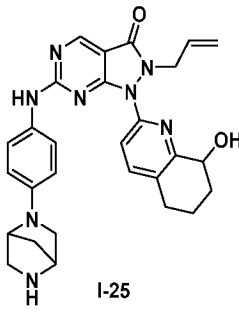
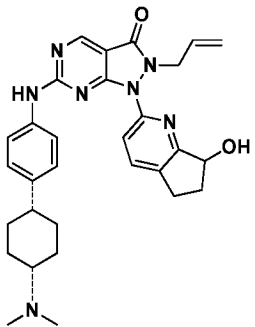
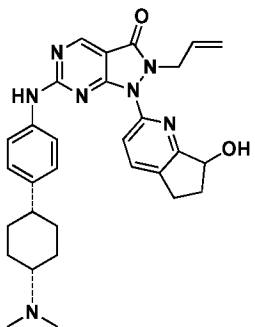
[0821] Таблица 1 Список соединений

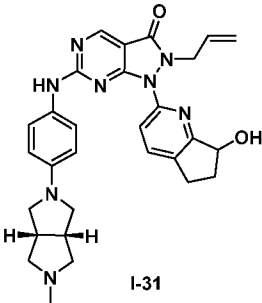
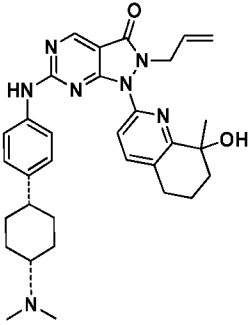
Соединение	Структура	Характеризационные данные	Референтный способ
------------	-----------	---------------------------	--------------------

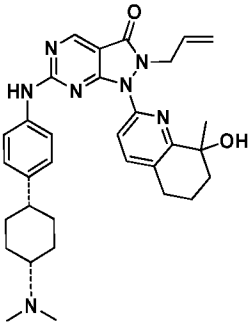
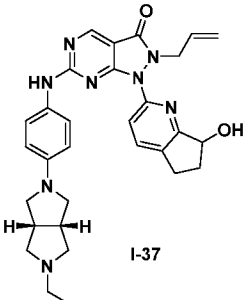
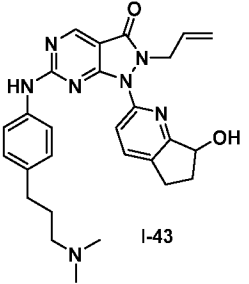
I-3	 I-3	^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 7.0, 5.6 Гц, 1H), 5.04 (dd, J = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 4.95 (dd, J = 17.1, 1.2 Гц, 1H), 4.73 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 3.58 (d, J = 12.1 Гц, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.97 - 2.78 (m, 5H), 2.56 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 5H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 498.	I-5
I-4	 I-4	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 5.22 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 5.00 (dd, J = 10.3, 1.4 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 17.1, 1.5 Гц, 1H), 4.66 (d, J = 6.2 Гц, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 3.07 (dq, J = 12.8, 4.6, 3.8 Гц, 1H), 2.88 (q, J = 8.1 Гц, 1H), 2.81 (t, J = 5.1 Гц, 4H), 2.61 (dtd, J = 16.0, 7.9, 3.8 Гц, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 1H), 0.64 - 0.51 (m, 2H), 0.19 (p, J = 5.2 Гц, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 593.	I-5
I-7	 I-7	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.33 - 7.26 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 5.80 - 5.64 (m, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 5.05 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 4.97 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.38 (m, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 513.	I-2

I-8	 I-8	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.1 Гц, 2H), 5.74 (ddd, <i>J</i> = 23.1, 10.2, 6.0 Гц, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.5 Гц, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.2 Гц, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.47 (m, 4H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 (dt, <i>J</i> = 13.9, 8.5 Гц, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 28.9 Гц, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 539.	I-5
I-10	 I-10	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 2H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.3 Гц, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.5 Гц, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 1.3 Гц, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.04-3.11 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 5H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 539.	I-5
I-11	 I-11	LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 553. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 5.83 - 5.65 (m, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.5 Гц, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.26 - 2.72 (m, 8H), 2.67 - 2.49 (m, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 5H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H).	I-5

I-15	 I-15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (q, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 5.67 (ddt, <i>J</i> = 16.7, 10.2, 6.3 Гц, 1H), 4.99 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 17.1, 1.3 Гц, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 4H), 3.24 - 3.10 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 1.60 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 500.	I-14
I-22	 I-22	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 11.5 Гц, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 17.2, 9.1 Гц, 2H), 5.72 (ddt, <i>J</i> = 16.4, 10.3, 6.1 Гц, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.0 Гц, 1H), 4.98 (dd, <i>J</i> = 17.1, 1.2 Гц, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 6.5 Гц, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 2H), 3.23 - 2.95 (m, 6H), 2.86 (m, 4H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.58 (m, 6H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 553.	I-21
I-24	 I-24	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.77 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.72 (ddt, <i>J</i> = 16.3, 10.2, 6.1 Гц, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.1 Гц, 1H), 4.98 (dd, <i>J</i> = 17.1, 1.3 Гц, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 6.5 Гц, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.5 Гц, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.09 - 3.00 (m, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 499.	I-21

I-25	 I-25	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 4.1 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 2H), 5.73 (ddtd, <i>J</i> = 14.3, 10.2, 6.0, 2.1 Гц, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> = 17.1 Гц, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 6.5 Гц, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 9.7 Гц, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 9.5 Гц, 1H), 2.96 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 9.3 Гц, 1H), 1.86 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 511.	I-21
I-30-1 (Время удерживания = 9.66 мин)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H), 5.70 (ddt, <i>J</i> = 16.5, 10.2, 6.2 Гц, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 6.7 Гц, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 10.1 Гц, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> = 17.1 Гц, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 3.11 (ddd, <i>J</i> = 16.2, 8.9, 3.9 Гц, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 7H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.99 (d, <i>J</i> = 12.5 Гц, 2H), 1.59 - 1.36 (m, 4H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 526.3. Время удерживания HPLC = 9.66 мин, условия HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижной фазы В → 50% подвижной фазы В.	I-34
I-30-2 (Время удерживания = 10.04 мин)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.72 (ddt, <i>J</i> = 16.4, 10.2, 6.2 Гц, 1H), 5.25 (t, <i>J</i> = 6.7 Гц, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.0 Гц, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 17.1, 1.2 Гц, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 3.14 (ddd, <i>J</i> = 16.2, 9.1, 3.8 Гц, 2H), 2.99	I-34

		- 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.14 (ddd, $J = 13.6, 7.6, 4.5$ Гц, 1H), 2.04 (t, $J = 15.6$ Гц, 4H), 1.67 (s, 4H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 526.3$, время удерживания HPLC = 10.04 мин, условия HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижной фазы В $\rightarrow$ 50% подвижной фазы В.	
I-31	 I-31	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.74 (ddt, $J = 16.4, 10.3, 6.1$ Гц, 1H), 5.14 (dd, $J = 7.2, 5.5$ Гц, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Гц, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 5.5$ Гц, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 5H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J = 14.0, 8.7, 6.3$ Гц, 1H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 525$.	I-14
I-36-1 (Время удерживания = 7.80 мин)		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.82 - 5.63 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 15.4, 6.1$ Гц, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 2H), 4.79 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.61 (d, $J = 26.0$ Гц, 1H), 2.19 (dt, $J = 30.8, 15.5$ Гц, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 5H), 1.87 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Гц, 1H), 1.85 (s, 7H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 554.3$, время удерживания HPLC = 7.80 мин, условия HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижной фазы В $\rightarrow$ 95% подвижной фазы В.	I-34

I-36-2 (Время удерживания = 7.97 мин)		¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.0 Гц, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 12.5, 6.0 Гц, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 1H), 2.89 (ddd, <i>J</i> = 16.1, 13.1, 8.3 Гц, 4H), 2.81 - 2.62 (m, 6H), 2.20 - 1.95 (m, 7H), 1.95 - 1.78 (m, 5H), 1.63 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i>: (M+H)⁺ = 554.3, время удерживания при HPLC = 7.97 мин, условия HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижной фазы В → 95% подвижной фазы В.	I-34
I-37		¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8.74 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 2H), 5.69 (ddt, <i>J</i> = 16.6, 10.2, 6.2 Гц, 1H), 5.24 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.1 Гц, 1H), 5.03 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.3 Гц, 1H), 4.95 (dq, <i>J</i> = 17.1, 1.4 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 5H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.89 (dt, <i>J</i> = 16.1, 7.8 Гц, 2H), 2.71 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.52 (dd, <i>J</i> = 10.3, 4.6 Гц, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i>: [M+1]⁺ = 539.3	I-14
I-43		¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 21.8 Гц, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 - 7.83 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 5.67 (ddt, <i>J</i> = 16.6, 10.2, 6.2 Гц, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 17.1 Гц, 1H), 4.67 (q, <i>J</i> = 9.4, 7.1 Гц, 2H), 3.09 (ddd, <i>J</i> = 16.4, 9.0, 3.9 Гц, 1H), 2.88 (dt, <i>J</i> = 16.0, 7.8 Гц, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.10 (ddt, <i>J</i> = 13.4, 8.9, 6.7 Гц, 1H), 1.83	I-17

		(p, $J = 7.7\text{Гц}$, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H). LC-MS: m/z: $[M+1]^+ = 541.4$.	
--	--	--	--

[0822] Эффект варианта выполнения изобретения 1

[0823] Ингибирующее действие соединения на киназу WEE1 *in vitro*.

[0824] Метод испытания:

[0825] Тестируемые соединения подвергали скринингу на киназу WEE1 с концентрацией ATP Km с помощью ELISA. Три соединения подвергали скринингу на киназу WEE1 для оценки ингибирующей активности тестируемых соединений в отношении киназы. В процессе обнаружения исходная концентрация всех тестируемых соединений была выбрана равной 100 нМ, и каждое соединение было выбрано с 6 концентрациями градиентного разведения, коэффициент градиентного разведения был 4-кратным, и для каждой концентрации детектировали две лунки с повторением, в качестве стандартного контроля использовали MK1775.

[0826] WEE1, приобретенный у CarnaBiosciences, Inc., Item No. 05-177; диметилсульфоксид, приобретенный у Sigma-Aldrich, Item No. D8418; ATP, приобретенный у Sigma-Aldrich, Item No. A7699; раствор DTT, приобретенный у Sigma-Aldrich, Item No. 43816; субстрат протеинтирозинкиназы (PTK) (поли-Glu-Tyr), приобретенный у Sigma-Aldrich, Item No. P4476; P-Tyr (PY99), приобретенный у Santa Cruz, Item No. sc-7020; Антитело к IgG мыши, связанное с HRP, приобретенное у Santa Cruz, Item No. 7076S; жидкая Система Субстрата TMB, приобретенная у Sigma-Aldrich, Item No. T0440; Микропланшет Costar Stripwell без крышки, 1×8, Плоское Дно, Сертифицированное Высокое Связывание, приобретенные у Sigma-Aldrich, Item No. 42592; 96-луночный планшет для соединений, приобретенный у Thermo Scientific, Item No. 267245.

[0827] Стадии теста:

[0828] 1. Субстрат для покрытия: 1) Брали соответствующий объем раствора субстрата для хранения субстрата протеинтирозины (PTK) (поли-Glu-Tyr), разбавляли в 10 раз PBS и концентрацию разбавляли от 250 мг/мл до 25 мг/мл. Смесь добавляли в 96-луночный

планшет с высокой адсорбцией по 125 мкл на лунку. Планшет помещали в инкубатор при 37°C для покрытия в течение ночи. 2) Через 24 часа 96-луночный планшет вынимали, жидкость в 96-луночном планшете сливали, трижды очищали промывочным буфером, инкубатор при 37 переворачивали и сушили в течение 2 часов.

[0829] 2. Получение и перенос соединения: 1) разведение соединения: брали 10 мМ раствора для хранения тестируемого соединения, соединение в 96-луночном планшете для соединений разбавляли DMSO в несколько этапов для получения исходной концентрации соединения 100× в качестве первой концентрации, а затем использовали DMSO для 4× градиентного разведения для всего 6 концентраций; после этого 2 мкл раствора градиентного разведения добавляли к 48 мкл 1× реакционного буфера соответственно для получения 4× соединения; 2) 4-кратное соединение переносили: 10 мкл 4× соединения из 96-луночного планшета для соединений, сконфигурированного на предыдущем этапе, переносили в высушенный 96-луночный планшет с высокой адсорбцией; в контрольные лунки без соединений и контрольные лунки с АТФ добавляли 10 мкл следующих жидкостей: 2 мкл DMSO добавляли к 48 мкл 1× реакционного буфера.

[0830] 3. Стадия ферментативной реакции: 1) Киназу WEE1 и АТФ готовили в 2× растворе фермента и 4× растворе АТФ соответственно с 1-кратным реакционным буфером. В этом скрининге конечная концентрация киназы WEE1 составляла: 0,15 нг/мкл, а конечная концентрация АТФ составляла: 12 мкМ; 2) 20 мкл раствора фермента 2 добавляли в 96-луночный планшет с высокой адсорбцией; 3) 10 мкл раствора 4× АТФ добавляли в 96-луночный планшет с высокой адсорбцией и 10 мкл реакционного буфера 1× добавляли в контрольную группу АТФ; 4) планшет помещали в центрифугу HERAEUS Multifuge X1R при 2000 об/мин на 20 с, затем помещали при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 60 мин.

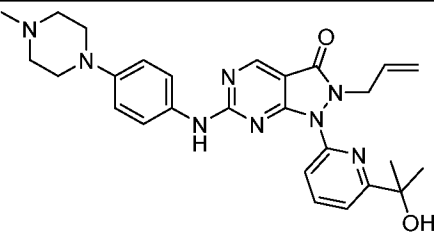
[0831] 4. Стадия прекращения реакции: 1) реакционную смесь из планшета сливали, в каждую лунку добавляли по 200 мкл промывочного буфера и промывали 5 раз; первичное антитело Р-Туг (PY99) (соотношение разведения 1:2000) добавляли по 100 мкл на лунку при комнатной температуре на 30 мин. 2) Первичное антитело из планшета сливали, в каждую лунку добавляли по 200 мкл промывочного буфера и промывали 5 раз; второе Антитело к IgG мыши, связанное с HRP (соотношение разведения 1:2000), добавляли по 100 мкл на лунку при комнатной температуре на 30 мин. 3) Вторичное антитело из планшета сливали, промывали 5 раз промывочным буфером, и добавляли ТМВ по 100 мкл на лунку, и окрашивали в течение 10-30 мин в зависимости от глубины окраски. Реакцию останавливали 1н. серной кислотой перед чтением.

[0832] 5. Обнаружение и обработка данных: 1) Поглощение света при 450 нМ считывали на ThermoScientific MultiScan GO и одновременно считывали фон при 650 нМ. 2) Для подгонки кривых Переменного Наклона (четыре параметра) зависимости Log(ингибитор) от ответа к данным использовали Graphpad Prism 5.0 и рассчитывали соответствующую IC₅₀ (концентрацию полумаксимального ингибирования).

[0833] II. Данные результата теста.

[0834] Структура контрольных образцов, использованных в испытаниях, представлена в Таблице 2.

[0835] Таблица 2 Структура контрольного образца

Номер контрольного образца	Контроль 1 (AZD1775/MK1775)
Химическая структура	

[0836] Результаты тестирования подробно представлены в Таблице 3.

[0837] Таблица 3. Результаты тестирования ингибирующей активности фермента WEE1

Номер соединения	WEE1 IC ₅₀ , нМ	Номер соединения	WEE1 IC ₅₀ , нМ
Контроль 1	2.57	I-22	3.55
I-1	2.85	I-23	2.87
I-2	2.55	I-24	3.81
I-3	2.68	I-25	4.05
I-4	4.43	I-28	3.58
I-5	3.62	I-30-1 (Время удерживания = 9.66 мин)	5.86
I-7	9.69	I-30-2 (Время удерживания = 10.04 мин)	6.60
I-8	11.3	I-31	3.12
I-9	2.87	I-32	4.79
I-10	8.59	I-33	3.48

I-11	11.3	I-34	4.79
I-12	3.68	I-35	3.15
I-13	3.41	I-36-1 (Время удерживания = 7.80 мин)	4.75
I-14	2.81	I-36-2 (Время удерживания = 7.97 мин)	2.65
I-15	3.85	I-37	11.8
I-16	3.99	I-38	2.43
I-17	12.8	I-41	10.6
I-18	2.03	I-43	4.91
I-19	1.89		
I-20	4.41		
I-21	5.75		

[0838] Вывод: Как показано в Таблице 3, соединения по настоящему изобретению обладают хорошим ингибирующим действием на киназу Wee1.

[0839] Эффект варианта выполнения изобретения 2

[0840] I. Ингибирование пролиферации соединением на клетках COLO 205 и клетках Hela.

[0841] Метод испытания:

[0842] Для обнаружения ингибирующего действия соединений на p53-дефицитную клеточную линию COLO 205 и на пролиферацию клеток Hela использовали Способ Люминесцентной Детекции АТФ. Клетки COLO205 приобрели у SIBS поколение P11; Hela приобрели у ATCC, поколение P13.

[0843] Стадии теста:

[0844] 1. Ингибирование пролиферации клеток COLO 205.

[0845] Культивирование клеток и инокуляция: в первый день эксперимента клетки в нормальной культуре брали в состоянии их экспоненциального роста, расщепляли и диспергировали, плотность клеток доводили до $4,375 \times 10^3$ клеток/мл, и инокулировали в 96-луночные планшеты для культивирования клеток по 40 мкл на лунку; после завершения инокуляции микропланшеты помещали на инкубацию при 37°C и 5 % CO₂.

[0846] Обработка клеток лекарственным средством: на третий день эксперимента микропланшеты извлекали из инкубатора, в каждую лунку микропланшета добавляли соединение 9× и в каждую лунку добавляли по 5 мкл, при этом на каждую концентрацию

лекарственного средства приходилось 2 повторные лунки и 10 концентраций лекарственного средства для каждого соединения. Для разных клеточных линий начальная концентрация каждого соединения была разной, после завершения микропланшет культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 72 часов.

[0847] Сбор данных: микропланшеты вынимали из инкубатора и уравнивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В каждую лунку добавляли по 100 мкл реакционной смеси ATPlite после достижения равновесия при комнатной температуре, раствор встряхивали при комнатной температуре при 1300 об/мин в течение 2 минут, и затем микропланшет помещали в центрифугу HERAEUS Multifuge X1R при 2000 об/мин на 1 минуту; после установления равновесия при комнатной температуре в течение 10 минут значение сигнала флуоресценции измеряли на EnVisionTM.

[0848] Ингибирующую активность соединения *in vitro* рассчитывали по следующей формуле: скорость ингибирования клеточной пролиферации: скорость ингибирования (%) = (значение сигнала контроля - значение сигнала введения)/значение сигнала контроля × 100%. В соответствии со степенью ингибирования каждой концентрации методом LOGIT рассчитывали 50% концентрацию ингибирования (IC₅₀).

[0849] Расчет жизнеспособности клеток: Жизнеспособность клеток (%) = значение сигнала введения/значение сигнала контроля × 100%. Для подгонки кривых переменного наклона (четыре параметра) зависимости Log(ингибитор) от ответа к значениям сигнала флуоресценции при каждой концентрации использовали Graphpad Prism 5.0 и рассчитывали соответствующую IC₅₀ (концентрацию полумаксимального ингибирования).

[0850] 2. Ингибирование пролиферации клеток Hela

[0851] Культивирование клеток и инокуляция: в первый день эксперимента клетки в нормальной культуре брали в состоянии их экспоненциального роста, расщепляли и диспергировали, плотность клеток доводили до 9 × 10³ клеток/мл, и инокулировали в 384-луночные планшеты для культивирования клеток по 40 мкл на лунку; после завершения инокуляции микропланшеты помещали на инкубацию при 37°C и 5 % CO₂.

[0852] Обработка клеток лекарственным средством: на второй день эксперимента микропланшеты извлекали из инкубатора, в каждую лунку микропланшета добавляли соединение 9×, в каждую лунку добавляли по 5 мкл, при этом на каждую концентрацию лекарственного средства приходилось 2 повторные лунки и 10 концентраций лекарственного средства для каждого соединения. Для разных клеточных линий начальная концентрация каждого соединения была разной, после завершения микропланшет культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 72 часов.

[0853] Сбор данных: микропланшеты вынимали из инкубатора и уравнивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В каждую лунку добавляли по 40 мкл реакционной смеси ATPlite после достижения равновесия при комнатной температуре, раствор встряхивали при комнатной температуре при 1300 об/мин в течение 2 минут, затем микропланшет помещали в центрифугу HERAEUS Multifuge X1R при 2000 об/мин на 1 минуту; после установления равновесия при комнатной температуре в течение 10 минут значение сигнала флуоресценции измеряли на EnVisionTM.

[0854] Ингибирующую активность соединения *in vitro* рассчитывали по следующей формуле: скорость ингибирования клеточной пролиферации: скорость ингибирования (%) = (значение сигнала контроля - значение сигнала введения)/значение сигнала контроля × 100%. В соответствии со степенью ингибирования каждой концентрации методом LOGIT рассчитывали 50% концентрацию ингибирования (IC₅₀).

[0855] Расчет жизнеспособности клеток: Жизнеспособность клеток (%) = значение сигнала введения/значение сигнала контроля × 100%. Для подгонки кривых Переменного наклона (четыре параметра) зависимости Log(ингибитор) от ответа к значениям сигнала флуоресценции при каждой концентрации использовали Graphpad Prism 5.0 и рассчитывали соответствующую IC₅₀ (концентрацию полумаксимального ингибирования).

[0856] II. Результат эксперимента

[0857] Таблица 4

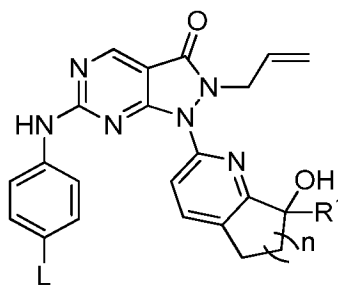
Номер соединения	COLO 205 IC ₅₀ (нМ)	Hela IC ₅₀ (нМ)
I-1	1882	495
I-2	1735	345
I-3	5152	434
I-4	1971	395
I-5	2552	392
I-7	-	2903
I-9	614	191
I-10	920	206
I-11	1194	317
I-13	886	190
I-14	363	192
I-16	1615	316
I-19	944	170
I-23	1669	534

I-32	541	148
I-33	891	200
I-34	1581	214
I-35	473	147
I-38	451	134
I-41	786	224
I-42	-	322

[0858] Хотя конкретные варианты выполнения настоящего раскрытия были описаны выше, специалисты в данной области техники должны понимать, что это только варианты выполнения изобретения, в эти варианты выполнения изобретения могут быть внесены различные изменения или модификации без отклонения от принципа и сущности настоящего изобретения. Таким образом, объем охраны для настоящего раскрытия определяется в прилагаемой формуле изобретения.

Формула изобретения

1. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

**I**

где R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, C_3-C_{20} циклоалкил, « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 », C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$, $-SR^{2-8}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, $-(C=O)R^{2-1-1}$, $-S(=O)_2R^{2-1-2}$, $-(C=NR^{2-1-3})R^{2-1-4}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-1-5} ;

или R^{2-1} и R^{2-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-1-6} ; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-1-7})$; R^{2-1-7} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-1-1} , R^{2-1-2} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, $-NR^{2-1-1-1}R^{2-1-1-2}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-1-1-3}$;

$R^{2-1-1-1}$ и $R^{2-1-1-2}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

$R^{2-1-1-3}$ независимо представляет собой галоген, гидроксил, меркапто, циано, амино, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-1-3} выбран из водорода, циано, -ОН, C_1 - C_7 алкила или C_1 - C_7 алкокси;

R^{2-1-5} и R^{2-1-6} независимо представляют собой циано, галоген, $-NR^{2-1-5-1}R^{2-1-5-2}$, $-OR^{2-1-5-3}$, $-SR^{2-1-5-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

$R^{2-1-5-1}$, $R^{2-1-5-2}$, $R^{2-1-5-3}$ и $R^{2-1-5-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-3} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-3-4} ;

R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил; или R^{2-3-1} и R^{2-3-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-3-1-1}$; один или более метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-3-1-2})$; $R^{2-3-1-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

$R^{2-3-1-1}$ независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-3-1-1-1}R^{2-3-1-1-2}$, $-OR^{2-3-1-1-3}$, $-SR^{2-3-1-1-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

$R^{2-3-1-1-1}$, $R^{2-3-1-1-2}$, $R^{2-3-1-1-3}$ и $R^{2-3-1-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 -алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-3-3} независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-3-4} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-3-4-1}R^{2-3-4-2}$, $-OR^{2-3-4-3}$, $-SR^{2-3-4-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

$R^{2-3-4-1}$, $R^{2-3-4-2}$, $R^{2-3-4-3}$ и $R^{2-3-4-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{2-4-1}$ или C_1-C_7 алкил;

R^{2-4-1} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$, $-OR^{2-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-5-4} ;

R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

или R^{2-5-1} и R^{2-5-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-5-1-1}$; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-5-1-2})$; $R^{2-5-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

$R^{2-5-1-1}$ независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-5-1-1-1}R^{2-5-1-1-2}$, $-OR^{2-5-1-1-3}$, $-SR^{2-5-1-1-4}$ или C_1-C_7 алкил;

$R^{2-5-1-1-1}$, $R^{2-5-1-1-2}$, $R^{2-5-1-1-3}$ и $R^{2-5-1-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-5-4} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-5-4-1}R^{2-5-4-2}$, $-OR^{2-5-4-3}$, $-SR^{2-5-4-4}$ или C_1-C_7 алкил;

$R^{2-5-4-1}$, $R^{2-5-4-2}$, $R^{2-5-4-3}$ и $R^{2-5-4-4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$, $-OR^{2-6-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-6-4} ;

R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

или R^{2-6-1} и R^{2-6-2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-6-1-1}$; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом

или $-N(R^{2-6-1-2})$; $R^{2-6-1-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

$R^{2-6-1-1}$ независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-6-1-1-1}R^{2-6-1-1-2}$, $-OR^{2-6-1-1-3}$, $-SR^{2-6-1-1-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

$R^{2-6-1-1-1}$, $R^{2-6-1-1-2}$, $R^{2-6-1-1-3}$ и $R^{2-6-1-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-6-3} независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-6-4} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-6-4-1}R^{2-6-4-2}$, $-OR^{2-6-4-3}$, $-SR^{2-6-4-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

$R^{2-6-4-1}$, $R^{2-6-4-2}$, $R^{2-6-4-3}$ и $R^{2-6-4-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-7} и R^{2-8} независимо представляют собой водород или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-7-1} ;

R^{2-7-1} независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{2-7-1-1}R^{2-7-1-2}$, $-OR^{2-7-1-3}$, $-SR^{2-7-1-4}$ или C_1 - C_7 алкил;

$R^{2-7-1-1}$, $R^{2-7-1-2}$, $R^{2-7-1-3}$ и $R^{2-7-1-4}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-OR^{2-9-1}$, $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, $-SR^{2-9-4}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-(C=NR^{2-9-6})R^{2-9-7}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-9-1} , R^{2-9-2} , R^{2-9-3} и R^{2-9-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-9-5-4}$;

$R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

$R^{2-9-5-4}$ независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, меркапто, циано, amino, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-9-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{2-9-6-1}$ или C_1-C_7 алкил;

$R^{2-9-6-1}$ независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-9-7} независимо представляет собой $-NR^{2-9-7-1}R^{2-9-7-2}$, $-OR^{2-9-7-3}$, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

$R^{2-9-7-1}$ и $R^{2-9-7-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

или $R^{2-9-7-1}$ и $R^{2-9-7-2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-9-7-1-1}$; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-9-7-1-2})$; $R^{2-9-7-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

$R^{2-9-7-1-1}$ независимо представляет собой галоген, гидроксил, меркапто, циано, amino, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

$R^{2-9-7-3}$ независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$, $-OR^{2-9-8-3}$, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

$R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

или $R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{2-9-8-1-1}$; один или более метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфонилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{2-9-8-1-2})$; $R^{2-9-8-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

$R^{2-9-8-1-1}$ независимо представляет собой галоген, гидроксил, меркапто, циано, amino, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

$R^{2-9-8-3}$ независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил; в любом из приведенных выше случаев гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбирают из одного или более из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

2. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, в котором когда L представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 , C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил, C_3-C_{20} спироциклоалкил, C_3-C_{20} конденсированный циклоалкил или C_3-C_{20} мостиковый циклоалкил;

и/или, когда L представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 , C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой C_3-C_{20} насыщенный циклоалкил;

и/или, когда R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил;

и/или, когда L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;

и/или, когда L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} насыщенный гетероциклоалкил;

и/или, когда L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, гетероатом C_3-C_{14} гетероциклоалкила не замещен;

и/или, когда L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, метилен в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле не является замещенным или замененным;

и/или, когда L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 , C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;

и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил;

и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя R⁴, гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не замещен, за исключением R⁴;

и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя R⁴, метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не является замещенным или замененным;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₁-C₇ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₇ циклоалкил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ насыщенный циклоалкил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₇ гетероциклоалкил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не замещен, за исключением R²⁻⁹;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не является замещенным или замененным;

и/или, когда R²⁻⁹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический циклоалкил;

и/или, когда R²⁻⁹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ насыщенный циклоалкил;

и/или, когда R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил;

и/или, когда R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил;

и/или, когда R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ насыщенный гетероциклоалкил;

и/или, когда R^{2-3} независимо представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, гетероатом C_3 - C_{14} гетероциклоалкила не является замещенным;

и/или, когда R^{2-3} независимо представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, метилен в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле не является замещенным или замененным;

и/или, когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой « C_3 - C_9 -моноциклический гетероциклоалкил, имеющий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S»;

и/или, когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-9} , C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3 - C_{14} насыщенный гетероциклоалкил;

и/или, когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , гетероатом C_3 - C_{14} гетероциклоалкила не замещен, за исключением R^{2-9} ;

и/или, когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , метилен в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле не является замещенным или замененным;

и/или, когда R^{2-9} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил;

и/или соотношение каждого изомера в конденсированном с пиразолоном пиримидиновом соединении, представленном формулой I, равно;

и/или атомы в конденсированном с пиразолоном пиримидиновом соединении, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли, все существуют в своем естественном изобилии.

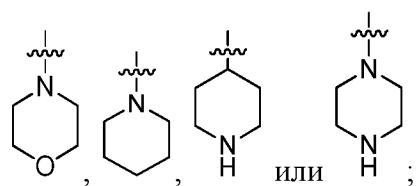
3. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, в котором когда L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 , C_3 - C_{20} циклоалкил представляет собой C_3 - C_{20} моноциклический циклоалкил; моноциклический C_3 - C_{20} циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

и/или, когда L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 , C_3 - C_{20} циклоалкил представляет собой C_3 - C_{20} мостиковый циклоалкил; C_3 - C_{20} мостиковый

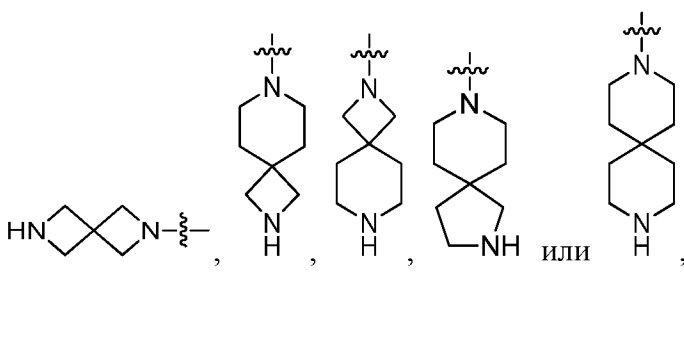


и/или, когда R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

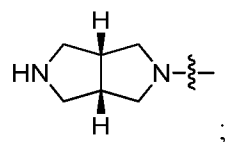
и/или, когда L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил; C_3 - C_{14} моноциклический

гетероциклоалкил представляет собой  ;

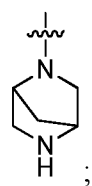
и/или, когда L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3 - C_{14} спирогетероциклоалкил; C_3 - C_{14} спирогетероциклоалкил

представляет собой  , также может быть  ;

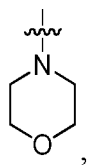
и/или, когда L независимо представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3 - C_{14} конденсированный гетероциклоалкил;

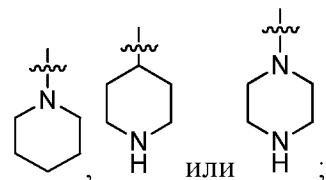
конденсированный гетероциклоалкил C_3 - C_{14} представляет собой  ;

и/или, когда L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3 - C_{14} мостиковый гетероциклоалкил; мостиковый C_3 - C_{14}

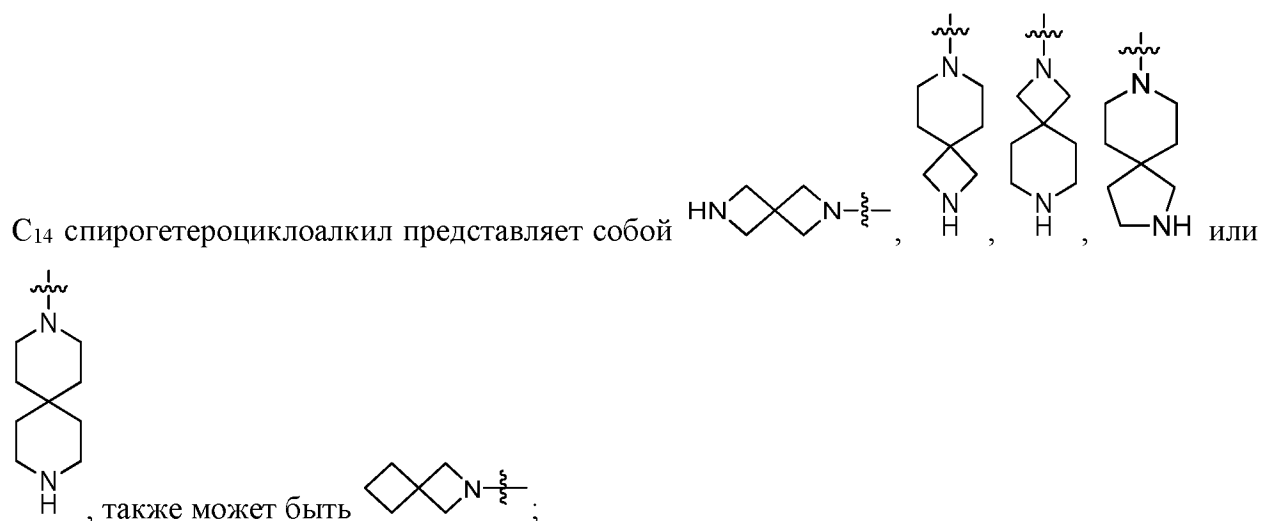
гетероциклоалкил представляет собой  ;

и/или, когда L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 , C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3 - C_{14} моноциклический

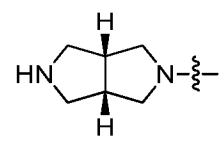
гетероциклоалкил; C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой  ,

 ;

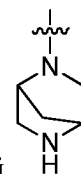
и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил; C₃-



и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил; C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой



и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ мостиковый

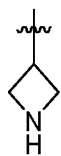


гетероциклоалкил; C₃-C₁₄ мостиковый гетероциклоалкил представляет собой

и/или, когда R⁴ представляет собой C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, C₁-C₇ алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₇ моноциклический циклоалкил, например, циклобутил;

и/или, когда R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R²⁻⁹, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₇ моноциклический гетероциклоалкил,

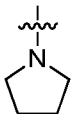


например, азетидинил, например,

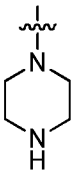
и/или, когда R²⁻⁹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой циклопропил;

и/или, когда R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

и/или, когда R^{2-3} независимо представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_3 - C_{14}

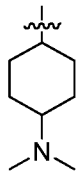
гетероциклоалкил представляет собой ;

и/или, когда R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный

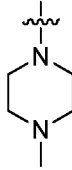
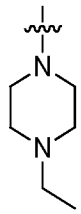
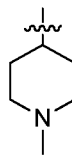
одним R^{2-9} , C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой ;

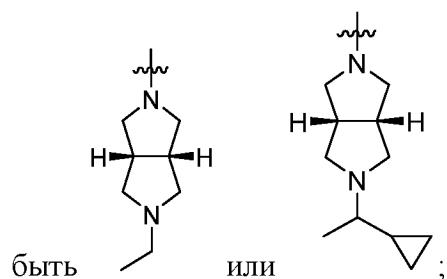
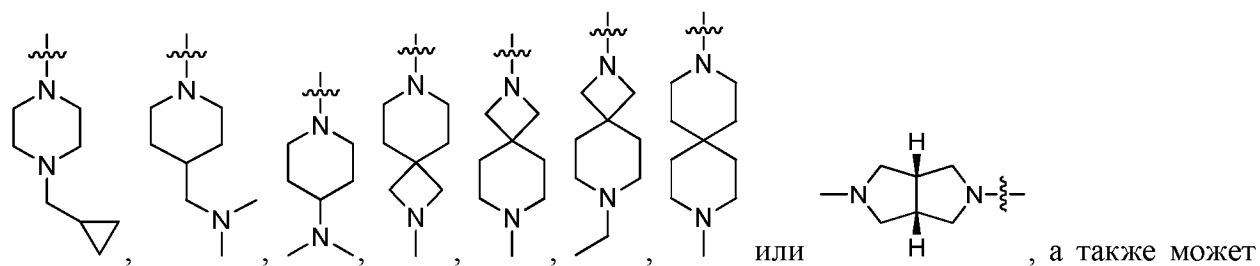
и/или, когда R^{2-9} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

4. Конденсированное с пиразолоном пиридиновое соединение, представленное формулой I, по п.3, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где, когда L представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 , R^3 представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$; « C_3 - C_{20} циклоалкил,

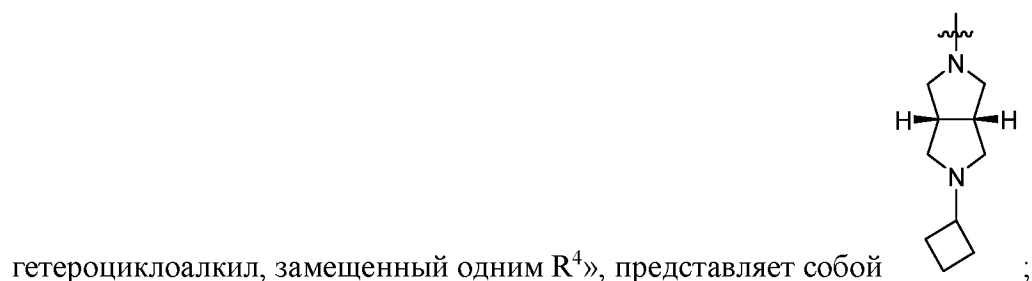
замещенный одним R^3 », представляет собой ;

и/или, когда L представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 , R^4 представляет собой C_1 - C_7 -алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} , « C_3 - C_{14}

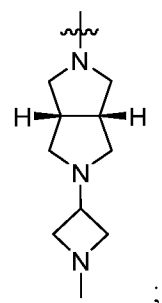
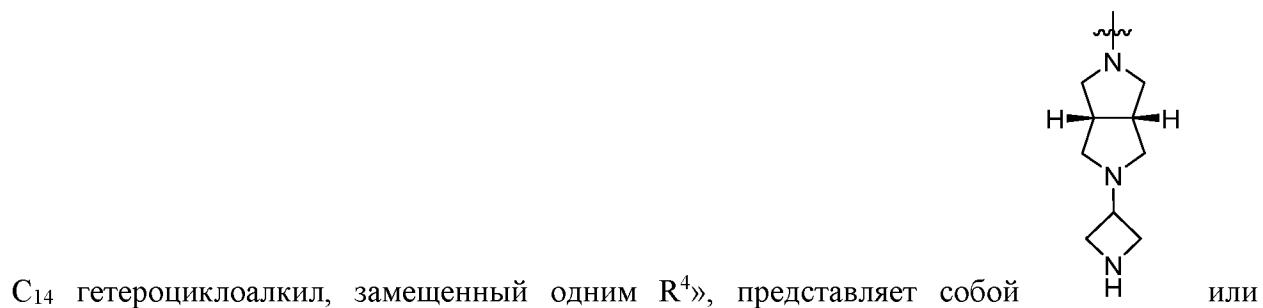
гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 », представляет собой , , ,



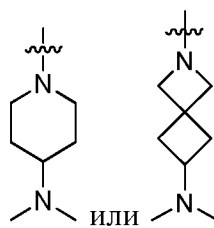
и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴, R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, «C₃-C₁₄



и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴, R⁴ представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹, «C₃-



и/или, когда L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴, R⁴ представляет собой -NR²⁻¹R²⁻²; «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»,



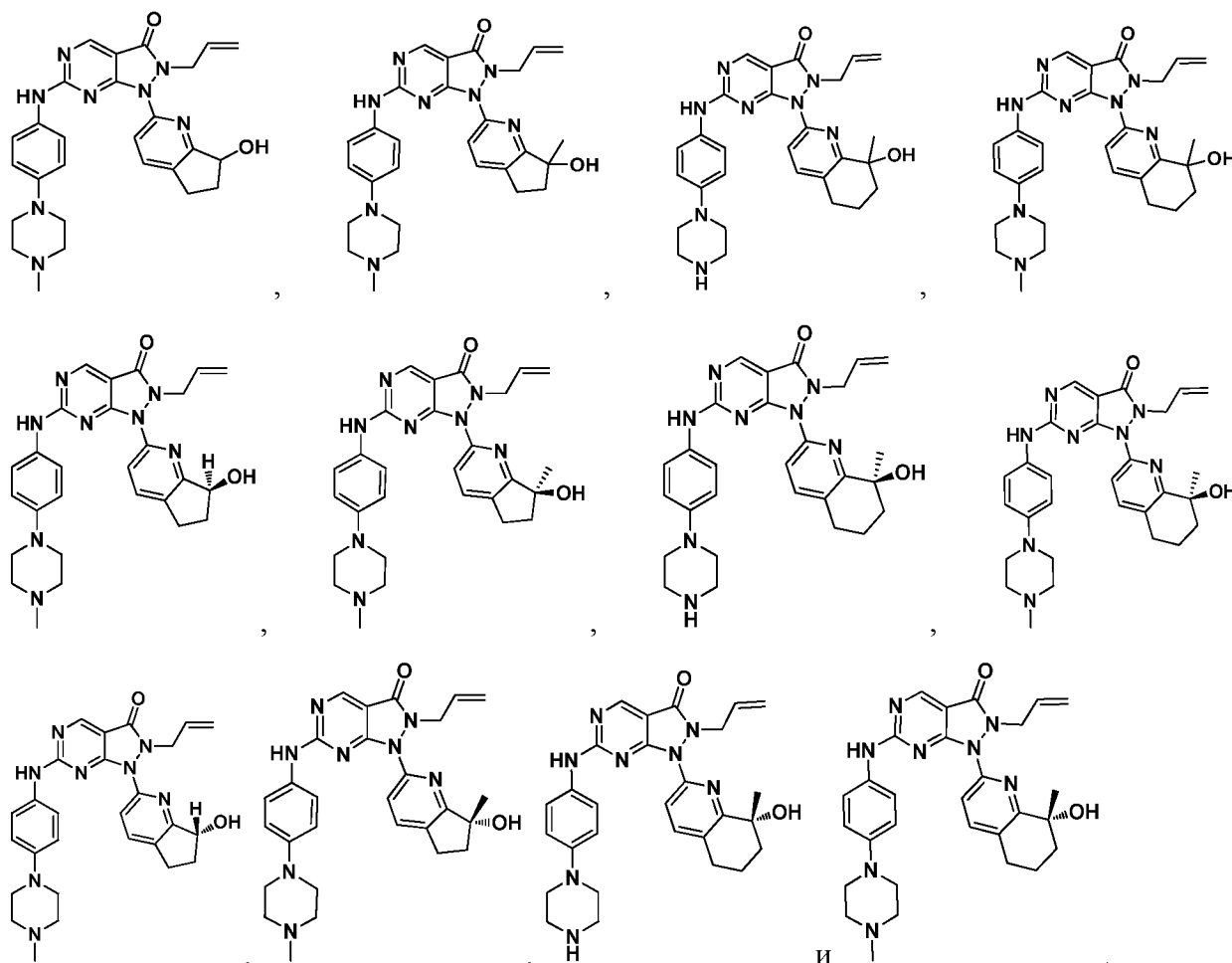
представляет собой или

5. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой водород или метил, и/или n представляет собой 1 или 2;

и/или L представляет собой -(CH₂)_m-R², «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R³», C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3;

и/или R², R³ и R⁴ независимо представляют собой -NR²⁻¹R²⁻², -(C=O)R²⁻³ или «C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R²⁻⁹; R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил; R²⁻³ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил; R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

и/или пиримидиновые соединения, конденсированные с пиразолоном, представленные формулой I, не являются



6. Конденсированное с пиразолоном пиридиновое соединение, представленное формулой I, по п.5, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R³», C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»;

и/или R³ и R⁴ независимо представляют собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹»; R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил; R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³ или C₃-C₁₄ циклоалкил; R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил».

7. Конденсированное с пиразолоном пиридиновое соединение, представленное формулой I, по п.2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой -(CH₂)_m-R², «C₃-C₁₄-конденсированный гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴» или «C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»;

когда L представляет собой C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил представляет собой C₅-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил;

когда L представляет собой C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил представляет собой C₅-C₁₄ спирогетероциклоалкил.

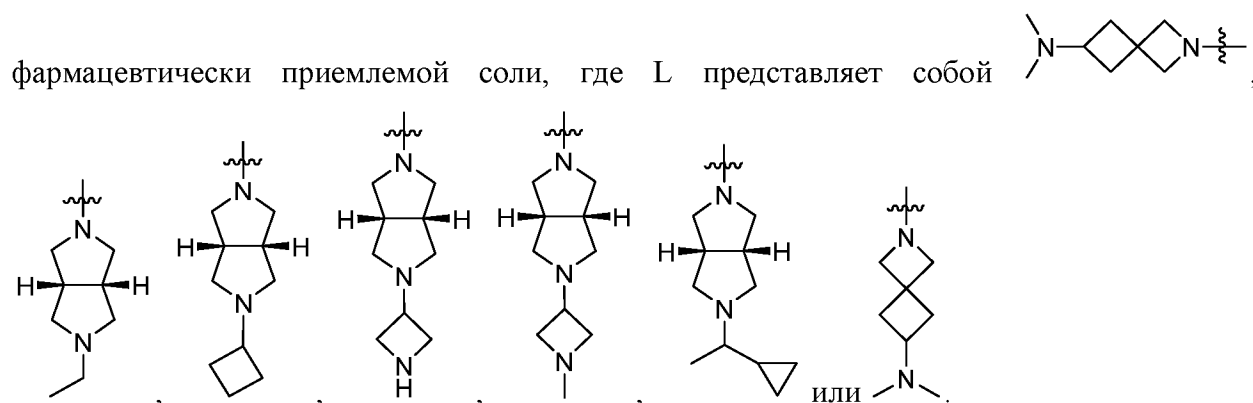
8. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.7, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой -NR²⁻¹R²⁻²;

и/или R⁴ представляет собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻⁹;

и/или R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

и/или R²⁻⁹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил.

9. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.8, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой



10. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих схем:
схема (1):

R¹ представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой -(CH₂)_m-R², C₃-C₂₀ циклоалкил, «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R³», C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$, $-(\text{C}=\text{NR}^{2-4})\text{R}^{2-5}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-6}$, $-\text{OR}^{2-7}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил или $\text{C}_1\text{-C}_7$ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-3-1}\text{R}^{2-3-2}$, $-\text{OR}^{2-3-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-\text{CN}$ или $-\text{OR}^{2-4-1}$;

R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-5} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-5-1}\text{R}^{2-5-2}$ или $\text{C}_1\text{-C}_7$ циклоалкил;

R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-6} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-6-1}\text{R}^{2-6-2}$;

R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-9-5}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-9-8}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-\text{NR}^{2-9-5-1}\text{R}^{2-9-5-2}$, $-\text{OR}^{2-9-5-3}$ или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

$\text{R}^{2-9-5-1}$, $\text{R}^{2-9-5-2}$ и $\text{R}^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-9-8} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-8-1}\text{R}^{2-9-8-2}$;

$\text{R}^{2-9-8-1}$ и $\text{R}^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

схема (2):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^2$, « $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ циклоалкил, замещенный одним R^3 », $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил или « $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3;

R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (3):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой « C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^3 », C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »;

R^3 и R^4 независимо представляют собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (4):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 » или « C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

когда L представляет собой C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил представляет собой C_5-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил;

когда L представляет собой C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил представляет собой C_5-C_{14} спирогетероциклоалкил;

R^2 представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$;

R^4 представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

схема (5):

R^1 представляет собой водород;

n представляет собой 1;

L представляет собой $-(CH_2)_m-R^2$, « C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 » или « C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »;

когда L представляет собой C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил представляет собой C_5-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил;

когда L представляет собой C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил представляет собой C₅-C₁₄ спирогетероциклоалкил; R² представляет собой -NR²⁻¹R²⁻²;
 R⁴ представляет собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻⁹;
 R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;
 R²⁻⁹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;
 схема (6):

R¹ представляет собой водород или метил;
 n представляет собой 1 или 2;
 L представляет собой -(CH₂)_m-R², «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R³» или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»;
 m представляет собой 1, 2, 3 или 4;
 R², R³ и R⁴ независимо представляют собой -NR²⁻¹R²⁻²;
 R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;
 схема (7):

R¹ представляет собой водород или метил;
 n представляет собой 1 или 2;
 L представляет собой -(CH₂)_m-R², «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R³», «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3;
 R², R³ и R⁴ независимо представляют собой -NR²⁻¹R²⁻²;
 R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;
 схема (8):

R¹ представляет собой водород или метил;
 n представляет собой 1 или 2;
 L представляет собой «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R³» или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R⁴»;
 R³ и R⁴ независимо представляют собой -NR²⁻¹R²⁻²;
 R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;
 схема (9):

R¹ представляет собой водород или метил;
 n представляет собой 1 или 2;
 L представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил или «C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R³»;

R^3 независимо представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$, $-(\text{C}=\text{NR}^{2-4})\text{R}^{2-5}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-6}$, $-\text{OR}^{2-7}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил или $\text{C}_1\text{-C}_7$ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-3-1}\text{R}^{2-3-2}$, $-\text{OR}^{2-3-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-\text{CN}$ или $-\text{OR}^{2-4-1}$;

R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-5} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-5-1}\text{R}^{2-5-2}$ или $\text{C}_1\text{-C}_7$ циклоалкил;

R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-6} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-6-1}\text{R}^{2-6-2}$;

R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-9-5}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-9-8}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-\text{NR}^{2-9-5-1}\text{R}^{2-9-5-2}$, $-\text{OR}^{2-9-5-3}$ или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

$\text{R}^{2-9-5-1}$, $\text{R}^{2-9-5-2}$ и $\text{R}^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-9-8} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-8-1}\text{R}^{2-9-8-2}$;

$\text{R}^{2-9-8-1}$ и $\text{R}^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

схема (10):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ циклоалкил, замещенный одним R^3 ;

R^3 независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил;

схема (11):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R³;

R³ независимо представляет собой -NR²⁻¹R²⁻² или «C₁-C₇ алкил, необязательно замещенный одним R²⁻⁹»;

R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³ или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

схема (12):

R¹ представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R⁴»; гетероциклоалкил C₃-C₁₄ представляет собой спирогетероциклоалкил C₃-C₁₄;

R⁴ независимо представляет собой -CN, -NR²⁻¹R²⁻², -(C=O)R²⁻³, -(C=NR²⁻⁴)R²⁻⁵, -S(=O)₂R²⁻⁶, -OR²⁻⁷ или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻⁹;

R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R²⁻³ независимо представляет собой -NR²⁻³⁻¹R²⁻³⁻², -OR²⁻³⁻³, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

R²⁻³⁻¹ и R²⁻³⁻² независимо представляют собой водород или C₁-C₇ алкил;

R²⁻³⁻³ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁴ независимо представляет собой водород, -CN или -OR²⁻⁴⁻¹;

R²⁻⁴⁻¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁵ независимо представляет собой -NR²⁻⁵⁻¹R²⁻⁵⁻² или C₁-C₇ циклоалкил;

R²⁻⁵⁻¹ и R²⁻⁵⁻² независимо представляют собой водород или C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁶ независимо представляет собой -NR²⁻⁶⁻¹R²⁻⁶⁻²;

R²⁻⁶⁻¹ и R²⁻⁶⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

R²⁻⁹ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻²R²⁻⁹⁻³, галоген, циано, -(C=O)R²⁻⁹⁻⁵, -S(=O)₂R²⁻⁹⁻⁸, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

R²⁻⁹⁻² и R²⁻⁹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁹⁻⁵ независимо представляет собой водород, -NR²⁻⁹⁻⁵⁻¹R²⁻⁹⁻⁵⁻², -OR²⁻⁹⁻⁵⁻³ или C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁹⁻⁵⁻¹, R²⁻⁹⁻⁵⁻² и R²⁻⁹⁻⁵⁻³ независимо представляют собой водород или C₁-C₇ алкил;

R²⁻⁹⁻⁸ независимо представляет собой -NR²⁻⁹⁻⁸⁻¹R²⁻⁹⁻⁸⁻²;

$R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

схема (13):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (14):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (15):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой конденсированный гетероциклоалкил C_3-C_{14} ;

R^4 независимо представляет собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;

R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1-C_7 циклоалкил;

R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;

R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1-C_7 алкил;

$R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;

$R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

схема (16):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; гетероциклоалкил C_3-C_{14} представляет собой C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (17):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; гетероциклоалкил C_3-C_{14} представляет собой C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (18):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;

R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1-C_7 циклоалкил;

R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;

R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1-C_7 алкил;

$R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;

$R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

схема (19):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (20):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^4 »; C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} мостиковый гетероциклоалкил;

R^4 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$ или « C_1-C_7 алкил, необязательно замещенный одним R^{2-9} »;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

схема (21):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой $(CH_2)_m-R^2$;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой $-CN$, $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$, $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$, $-S(=O)_2R^{2-6}$, $-OR^{2-7}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$, $-OR^{2-3-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-3-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой водород, $-CN$ или $-OR^{2-4-1}$;

R^{2-4-1} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-5} независимо представляет собой $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ или C_1-C_7 циклоалкил;

R^{2-5-1} и R^{2-5-2} независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-6} независимо представляет собой $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$;

R^{2-6-1} и R^{2-6-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, галоген, циано, $-(C=O)R^{2-9-5}$, $-S(=O)_2R^{2-9-8}$, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

R^{2-9-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$, $-OR^{2-9-5-3}$ или C_1-C_7 алкил;

$R^{2-9-5-1}$, $R^{2-9-5-2}$ и $R^{2-9-5-3}$ независимо представляют собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{2-9-8} независимо представляет собой $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$;

$R^{2-9-8-1}$ и $R^{2-9-8-2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

схема (22):

R^1 представляет собой водород или метил;

n представляет собой 1 или 2;

L представляет собой $(CH_2)_m-R^2$; m представляет собой 1 или 2, а также может быть равно 3.

R^2 независимо представляет собой $-NR^{2-1}R^{2-2}$, $-(C=O)R^{2-3}$ или « C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{2-9} ;

R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил;

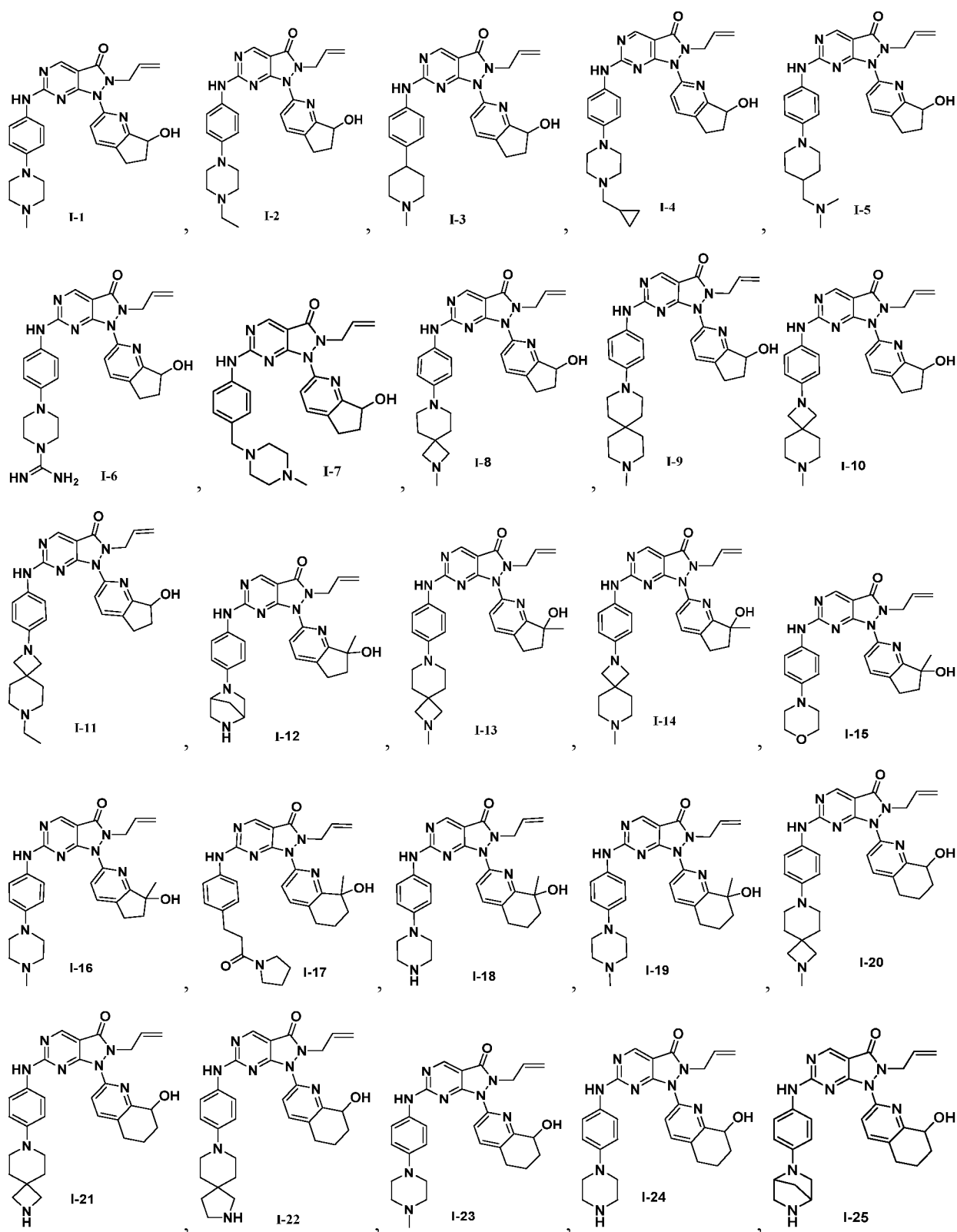
R^{2-3} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

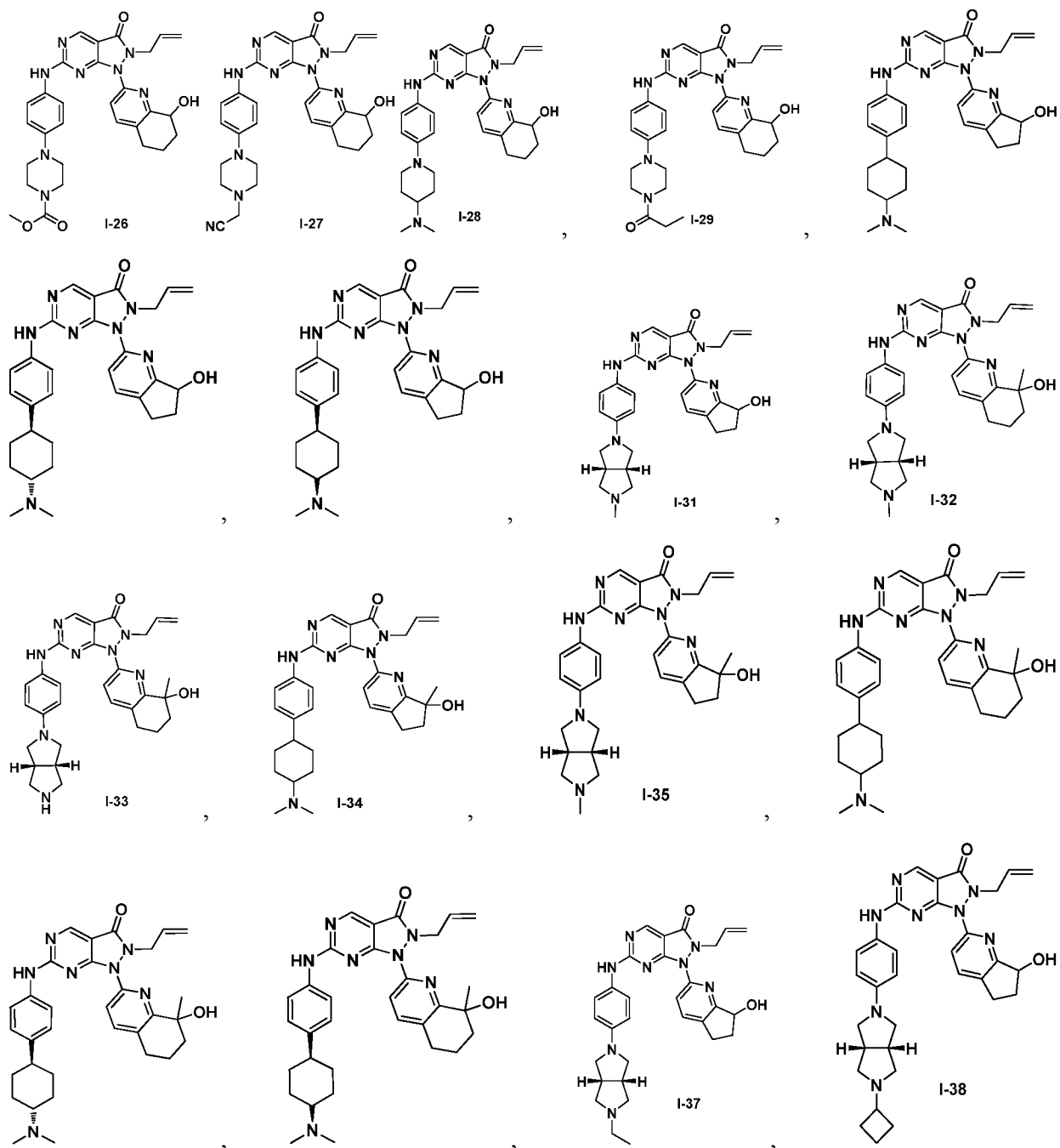
R^{2-9} независимо представляет собой $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

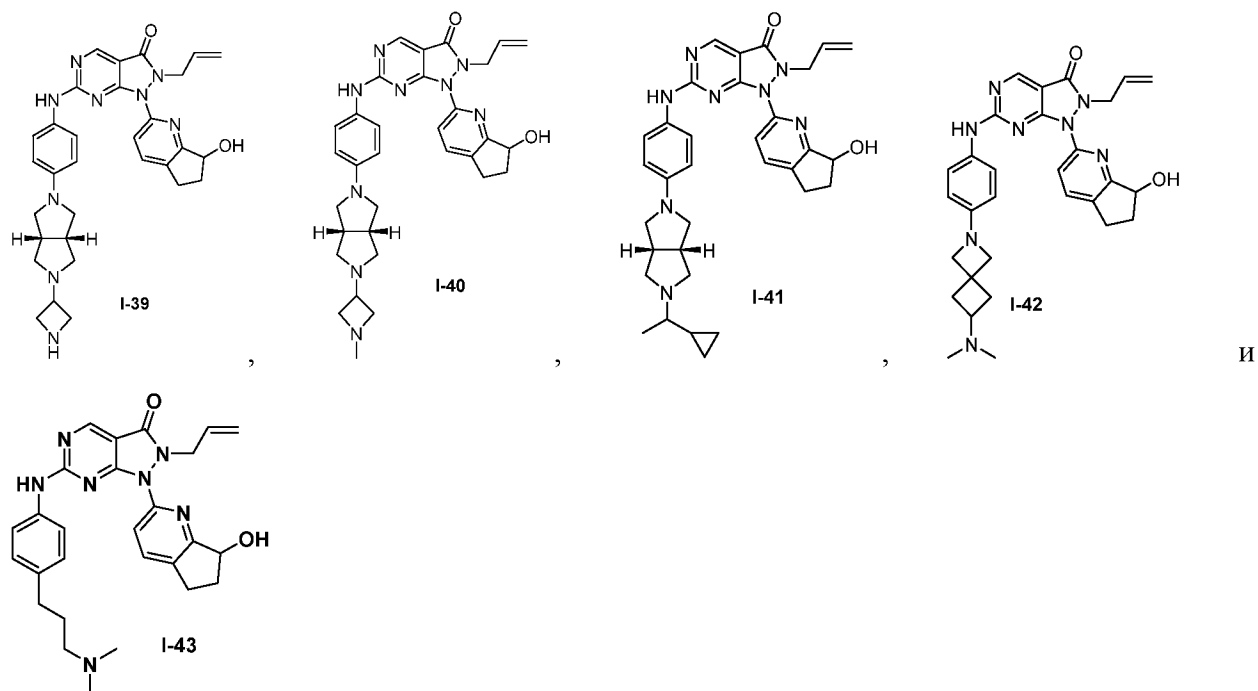
R^{2-9-2} и R^{2-9-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил.

11. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где конденсированное с пиразолоном пиримидиновое

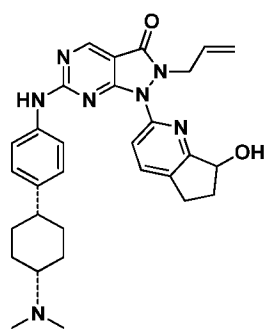
соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих структур:



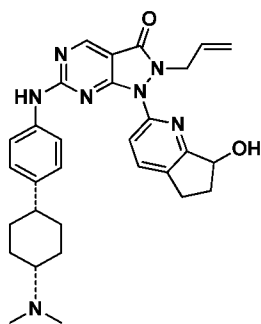




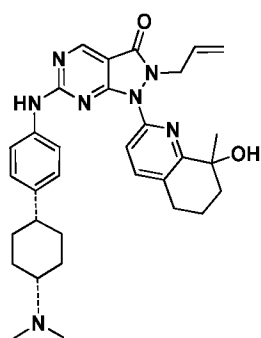
12. Конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по п.1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:



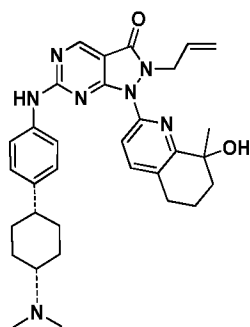
(I-30-1) со временем удерживания 9,66 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→50 % подвижной фазы В;



(I-30-2) со временем удерживания 10,04 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→50 % подвижной фазы В;



(I-36-1) со временем удерживания 7,80 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→95 % подвижной фазы В;

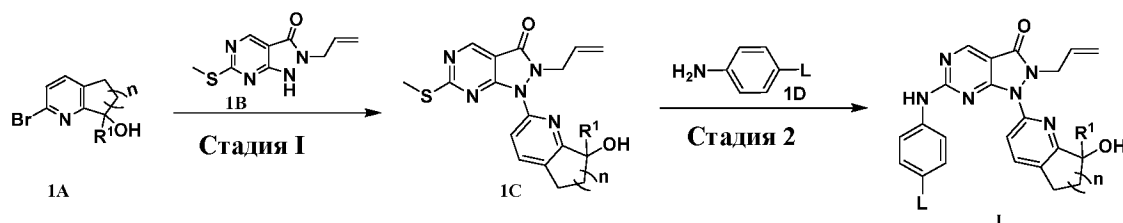


(I-36-2) со временем удерживания 7,97 мин в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1 % муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время колонки: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5 % подвижной фазы В→95 % подвижной фазы В;

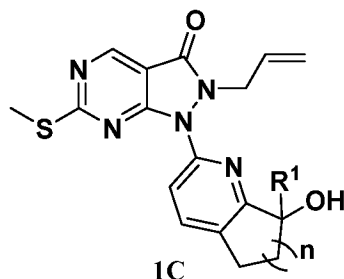
где  означает, что *цис-транс*-конформация является неопределенной.

13. Способ получения конденсированного с пиразолоном пиримидинового соединения, представленного формулой I, по меньшей мере по одному из пп.1-12, включающий

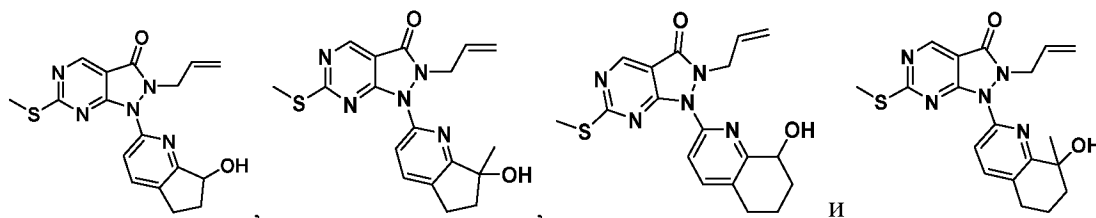
следующие стадии: стадия I, реакцию связывания C-N проводят между соединением 1A и соединением 1B с получением соединения 1C; стадия II, из соединения 1C под действием окислителя образуют промежуточный сульфоксид с более высокой активностью, а затем проводят реакцию замещения промежуточного сульфоксида соединением 1D с получением соединения I;



14. Соединение, представленное формулой 1C:



где R^1 представляет собой водород или метил; n представляет собой 1 или 2; предпочтительно любой из следующих структур:



15. Применение вещества X для получения ингибиторов киназ или лекарственного средства;

вещество X представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

16. Применение вещества X для получения лекарственного средства; причем лекарственное средство применяют для лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с киназой WEE1, или лекарственное средство применяют для лечения и/или предотвращения рака;

вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая вещество **X** и фармацевтические вспомогательные вещества;

вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

18. Комбинация, содержащая вещество **X** и противораковое лекарственное средство, вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

19. Применение комбинации по п.18 для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения рака.

20. Применение вещества **X** для получения лекарственного средства, лекарственного средства в комбинации с противораковым лекарственным средством, применяемого для предотвращения и/или лечения рака;

вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

21. Применение противоракового лекарственного средства для получения лекарственного средства, лекарственного средства в комбинации с веществом **X**, применяемого для предотвращения и/или лечения рака;

вещество **X** представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой **I**, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его

фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по п.18 и фармацевтические вспомогательные вещества.

23. Комбинированный набор лекарственных средств, содержащий фармацевтическую композицию А и фармацевтическую композицию В;
фармацевтическая композиция А содержит вещество X и фармацевтические вспомогательные вещества;
фармацевтическая композиция В содержит противораковые лекарственные средства и фармацевтические вспомогательные вещества;
вещество X представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по меньшей мере по одному из пп.1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ лечения и/или предотвращения заболеваний, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества X; заболевание представляет собой заболевание или рак, связанные с киназой WEE1;
вещество X представляет собой конденсированное с пиразолоном пиримидиновое соединение, представленное формулой I, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

25. Способ лечения и/или предотвращения рака, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации по п.18.