

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290312** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.19

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.20

(54) ИНГИБИТОРЫ ПИРАЗОЛО[3,4-Ь]ПИРАЗИНФОСФАТАЗЫ SHP2

(31) **1911928.8**

(32) **2019.08.20**

(33) **GB**

(86) **PCT/IB2020/057815**

(87) **WO 2021/033153 2021.02.25**

(71) Заявитель:
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКЛ КО.,
ЛТД.; ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКЛ
КО., ЛТД. (JP)**

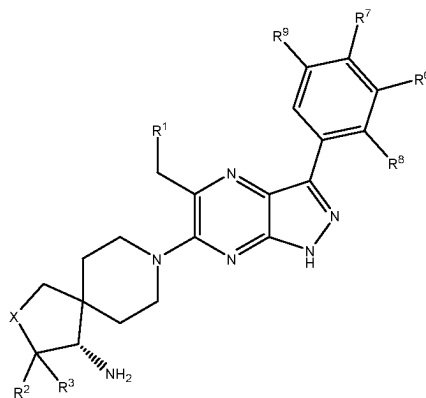
(72) Изобретатель:

**Хауард Стивен, Либешноц Джон
Уолтер (GB), Симамура Тадаси (JP)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены новые производные пиразина формулы (I)



или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где заместители имеют значения, определенные в данном документе. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для лечения заболеваний, например рака.

202290312

A1

A1

202290312

ИНГИБИТОРЫ ПИРАЗОЛО[3,4-В]ПИРАЗИН-ФОСФАТАЗЫ SHP2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к новым производным пиразина, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для лечения заболеваний, например, рака.

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка связана с заявкой на патент Великобритании № 1911928.8, поданной 20 августа 2019 года, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеин-тирозин-фосфатаза 2, содержащая область гомологии Src 2 (SH2) (SHP2), представляет собой повсеместно экспрессируемую протеинтирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11. SHP2 содержит два N-концевых tandemных домена SH2 (N-SH2, C-SH2), домен каталитической фосфатазы (протеин-тирозин-фосфатазы (PTP)) и C-концевой хвост с 2 сайтами фосфорилирования тирозина.

SHP2 переключается между «открытыми» активными и «закрытыми» неактивными формами благодаря аутоингибирующим взаимодействиям между N-SH2 и доменом PTP. Такое встречающееся в природе аутоингибирование высвобождается, когда бис-тирозилфосфорилированные пептиды связываются с доменами N-SH2, и SHP2 принимает «открытую» конформацию, что приводит к активации фермента и экспонированию домена PTP для распознавания субстрата и катализа.

Мутации PTPN11 были связаны с несколькими заболеваниями человека, включая рак. Мутации зародышевой линии PTPN11 связаны с нарушениями развития, такими как синдром Нунан и синдром Leopard (лентиго, аномалии ЭКГ, глазной гипертелоризм, стеноз легочной артерии, аномалии гениталий, задержка роста и глухота), в то время как соматические мутации встречаются при нескольких типах гематологических злокачественных новообразований, таких как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) и реже при солидных опухолях.

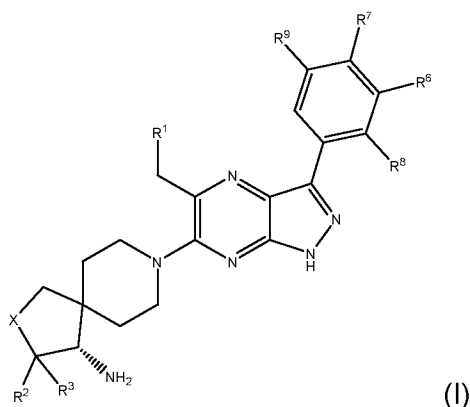
SHP2 необходим для передачи сигналов от рецепторных тирозинкиназ (например, EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ALK (активин-рецептороподобная киназа), PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста)) и играет положительную роль в регуляции многих клеточных процессов, таких как пролиферация в ответ на стимуляцию факторами роста и цитокинами. Предыдущие исследования показали, что SHP2 действует до Ras и необходим для полной и устойчивой активации пути MAPK. Дeregуляция RTK (рецепторных тирозинкиназ) часто приводит к широкому спектру

раковых заболеваний, что делает SHP2 ценной мишенью при активируемых RTK раковых заболеваниях. Также сообщалось, что SHP2 играет роль в регуляции иммунных ответов путем опосредования путей иммунной контрольной точки (например, PD-1), поскольку иммунорецепторные ингибирующие мотивы на основе тирозина (ITIM) связываются с доменами SH2 SHP2, опосредуя отрицательный сигнал. Сообщалось, что некоторые соединения-ингибиторы SHP2 проявляют ингибирующий эффект на *in vitro* пролиферацию раковых клеток и на увеличение объема опухоли в мышинной модели ксенотрансплантата (Nature (2016) 535: 148-152).

В настоящем изобретении описана новая серия соединений, которые селективно ингибируют SHP2 и обладают противораковой активностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой водород или гидроксил;

R² и R³ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₄ алкила, галоид-C₁₋₄ алкила, гидрокси-C₁₋₄ алкила и -CN;

X представляет собой O или CR⁴R⁵;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и галоид-C₁₋₄ алкила;

R⁶ и R⁷ представляют собой водород, C₁₋₄ алкокси или галоген (например, хлор или фтор), или R⁶ и R⁷ соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R¹⁰;

Кольцо A представляет собой либо:

- (i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, либо

(ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо

(iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S;

R^8 выбран из галоид- C_{1-4} алкила (например, $-CF_3$), $-CH_3$ и галогена (например, хлора или фтора);

R^9 выбран из водорода, C_{1-4} алкила (например, $-CH_3$), галоид- C_{1-4} алкила (например, $-CF_3$) и галогена (например, хлора);

R^{10} независимо выбраны из галогена, циано, циано- C_{1-4} алкила (например, $-CH_2-CN$), гидроксила, $=O$ (оксо), C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH_3$), галоид- C_{1-4} -алкила (например, $-CHF_2$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$), гидрокси- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2OH$), C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2-O-CH_3$ или $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), C_{1-4} -алкилсульфона (например, $-SO_2CH_3$), amino, моно- C_{1-4} -алкиламино, ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$), amino- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2NH_2$), $-C_{1-4}$ -алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ -алкил) $_q$ - C_{0-4} -алкилен- $NHC(=O)C_{1-6}$ -алкила, сульфонамид- C_{0-4} -алкилена (например, $-SO_2NR^x_2$ или $-CH_2SO_2NR^x_2$), причем R^x независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила), 3-6-членного циклоалкила, необязательно, замещенного пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, C_{1-4} -алкила, замещенного необязательно замещенной пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила; и

q выбран из 0, 1 или 2.

В других аспектах настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, описанных в данном документе, способы профилактики или лечения заболевания или состояния, описанных в данном документе, включающие введение пациенту соединения формулы (I), фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), и способы

синтеза соединения формулы (I).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если из контекста не следует иное, ссылки на формулу (I) во всех разделах данного документа (включая применения, способы и другие аспекты изобретения) включают
5 ссылки на все другие подформулы, подгруппы, варианты осуществления и примеры, как определено в данном документе.

«Активность» представляет собой выраженную в количественных единицах меру лекарственной активности, необходимой для получения эффекта данной интенсивности. Высокоактивное лекарственное средство вызывает большую реакцию при низких
10 концентрациях. Активность пропорциональна средству и эффективности. Средство представляет собой способность лекарственного средства связываться с рецептором. Эффективность - это соотношение между занятостью рецептора и способностью инициировать ответ на молекулярном, клеточном, тканевом или системном уровне.

Термин «ингибитор» относится к ингибитору фермента, который является типом лиганда или лекарственного средства, блокирующими или ослабляющими биологический ответ, опосредованный SHP2. Ингибиторы опосредуют свои эффекты, связываясь с активным сайтом или аллостерическими сайтами на ферментах, или они могут взаимодействовать с уникальными сайтами связывания, обычно не участвующими в биологической регуляции активности фермента. Ингибирование может происходить прямо или косвенно,
15 и может быть опосредовано любым механизмом и на любом физиологическом уровне. В результате, ингибирование лигандами или лекарственными средствами может при разных обстоятельствах проявляться функционально разными способами. Ингибирующая активность может быть обратимой или необратимой в зависимости от долговечности комплекса ингибитор-фермент, которая, в свою очередь, зависит от природы связывания
20 ингибитор-фермент.

Используемый в данном документе термин «опосредованный», используемый, например, в сочетании с SHP2, как описано в данном документе (и применяемый, например, к различным физиологическим процессам, заболеваниям, состояниям, патологическим состояниям, терапиям, способам лечения или вмешательствам), должен пониматься
30 ограничительно, так чтобы указанный белок играл биологическую роль в различных процессах, заболеваниях, состояниях, патологических состояниях, способах лечения и вмешательствах, по отношению к которым применяется данный термин. В случаях, когда термин относится к заболеванию, состоянию или патологическому состоянию, биологическая роль, которую играет данный белок, может быть прямой или косвенной и
35 может быть необходимой и/или достаточной для проявления симптомов заболевания, состояния или патологического состояния (или его этиологии или прогрессирования). Таким образом, функция белка (и, в частности, aberrantные уровни функции, например,

избыточная или недостаточная экспрессия) не обязательно должна быть ближайшей причиной заболевания, состояния или патологического состояния: скорее, предполагается, что опосредованные заболевания, состояния или патологические состояния включают те, которые имеют многофакторную этиологию и комплексное прогрессирующее, в которых рассматриваемый белок участвует только частично. В тех случаях, когда термин применяется по отношению к лечению, профилактике или вмешательству, роль, которую играет белок, может быть прямой или косвенной, и может быть необходимой и/или достаточной для проведения лечения, профилактики или исхода вмешательства. Таким образом, болезненное состояние или патологическое состояние, опосредованное белком, включает развитие устойчивости к любому конкретному лекарственному средству или методу лечения рака.

Термин «лечение», используемый в данном документе в контексте лечения патологического состояния, т.е. состояния, расстройства или заболевания, обычно относится к лечению и терапии человека либо животного (например, в ветеринарии), при которых достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, торможение прогрессирования патологического состояния, и включает уменьшение скорости прогрессирования, остановку прогрессирования, облегчение патологического состояния, уменьшение или ослабление по меньшей мере одного симптома, связанного с или вызванного состоянием, лечение которого проводится, и исцеление указанного патологического состояния. Например, лечение может заключаться в уменьшении одного или нескольких симптомов расстройства или полном устранении расстройства.

Термин «профилактика» (т.е. применение соединения в качестве профилактической меры), используемый в данном документе в контексте лечения патологического состояния, то есть состояния, расстройства или заболевания, обычно относится к профилактике или предотвращению, будь то у человека или животного (например, в ветеринарии), при которых достигается некоторый желаемый предупредительный эффект, например, предотвращение возникновения заболевания или защита от заболевания. Профилактика включает полное и всестороннее блокирование всех симптомов расстройства на неопределенный период времени, простую задержку появления одного или нескольких симптомов заболевания или снижение вероятности возникновения заболевания.

Ссылки на профилактику или лечение болезненного или патологического состояния, такого как рак, включают облегчение или уменьшение частоты случаев, например, рака.

Комбинации по настоящему изобретению могут оказывать терапевтически эффективное действие по сравнению с терапевтическим действием отдельных соединений/агентов при их раздельном введении.

Термин «эффективный» включает благоприятные эффекты, такие как аддитивность, синергизм, сниженные побочные эффекты, пониженную токсичность, увеличение времени до прогрессирования заболевания, увеличение времени выживания, сенсibilизация или повторная сенсibilизация одного агента к другому или улучшение степени ответа. Предпочтительно, эффективное действие может позволить вводить пациенту более низкие дозы каждого или любого из компонентов, тем самым уменьшая токсичность химиотерапии, и в то же время создавая и/или поддерживая тот же терапевтический эффект. «Синергетический» эффект в контексте настоящего изобретения относится к создаваемому комбинацией терапевтическому эффекту, который превышает сумму терапевтических эффектов агентов комбинации при их введении по отдельности. «Аддитивный» эффект в контексте настоящего изобретения относится к создаваемому комбинацией терапевтическому эффекту, который больше терапевтического эффекта любого из агентов комбинации при их введении по отдельности. Используемый в данном документе термин «показатель положительного клинического ответа» относится, в случае солидной опухоли, к степени уменьшения размера опухоли в данный момент времени, например, 12 недель. Таким образом, например, показатель положительного клинического ответа, равный 50%, означает уменьшение размера опухоли на 50%. Ссылки в данном документе на «клинический ответ» относятся к показателю положительного клинического ответа 50% или более. «Частичный ответ» определяется в данном документе как показатель положительного клинического ответа менее 50%.

Используемый в данном документе термин «комбинация» применительно к двум или более соединениям и/или агентам предназначен для определения материала, в котором объединены два или более агентов. Термины «комбинированный» и «комбинирование» в данном контексте должны толковаться соответствующим образом.

Объединение двух или более соединений/агентов в комбинации может быть физическим или нефизическим. Примеры физически ассоциированных комбинированных соединений/агентов включают:

- композиции (например, единые составы), содержащие два или более соединений/агентов в смеси (например, в одной и той же стандартной дозе);
- композиции, содержащие материал, в котором два или более соединений/агентов связаны химически/физико-химически (например, путем сшивания, молекулярной агрегации или связывания с фрагментом общего носителя);
- композиции, содержащие материал, в котором два или более соединений/агентов химически/физико-химически совместно упакованы (например, расположены на липидных везикулах, частицах (например, микро- или наночастицах) или каплях эмульсии или внутри них);

- фармацевтические наборы, фармацевтические упаковки или упаковки для пациентов, в которых два или более соединений/агентов совместно упакованы или совместно представлены (например, как часть набора стандартных доз);

Примеры нефизически ассоциированных комбинированных соединений/агентов
5 включают:

- материал (например, не-единый состав), содержащий по меньшей мере одно из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями по объединению для немедленного введения с по меньшей мере одним соединением для получения физически ассоциированных двух или более соединений/агентов;
- 10 • материал (например, не-единый состав), содержащий по меньшей мере одно из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями по проведению комбинированной терапии двумя или более соединениями/агентами;
- материал, содержащий по меньшей мере одно из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями по введению в популяции пациентов,
15 которым уже ввели (или вводят) другой (другие) из двух или более соединений/агентов;
- материал, содержащий по меньшей мере одно из двух или более соединений/агентов в количестве или в форме, специально адаптированной для применения в сочетании с другим (другими) из двух или более
20 соединений/агентов.

Используемый в данном документе термин «комбинированная терапия» предназначен для определения методов лечения, которые включают применение комбинации двух или более соединений/агентов (как определено выше). Таким образом, ссылки на «комбинированную терапию», «комбинации» и применение соединений/агентов «в
25 комбинации» в данной заявке могут относиться к соединениям/агентам, которые вводятся как часть одной и той же общей схемы лечения. По существу, фармакология каждого из двух или более соединений/агентов может различаться: каждое из них может быть введено в один и тот же момент времени или в разное время. Поэтому следует понимать, что соединения/агенты комбинации могут быть введены последовательно (например, до или
30 после) или одновременно, либо в одном и том же фармацевтическом составе (т.е. вместе), либо в разных фармацевтических составах (т.е. отдельно). Одновременно в одном и том же составе относится к единому составу, тогда как одновременно в разных фармацевтических составах относится к не-единым составам. Фармакология каждого из двух или более соединений/агентов в комбинированной терапии также может различаться по
35 пути введения.

Используемый в данном документе термин «фармацевтический набор» определяется как набор из одной или нескольких стандартных доз фармацевтической композиции вместе со средствами дозирования (например, измерительным устройством) и/или средствами доставки (например, ингалятором или шприцем), которые все, необязательно, содержатся в общей внешней упаковке. В фармацевтических наборах, содержащих комбинацию двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут представлять собой единые или не-единые составы. Стандартная доза (дозы) может находиться в блистерной упаковке. Фармацевтический набор может необязательно содержать дополнительно инструкции по применению.

- 10 Используемый в данном документе термин «фармацевтическая упаковка» определяется как набор из одной или нескольких стандартных доз фармацевтической композиции, необязательно, находящихся в общей внешней упаковке. В фармацевтических упаковках, содержащих комбинацию двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут представлять собой единые или не-единые составы.
- 15 Стандартная доза (дозы) может находиться в блистерной упаковке. Фармацевтическая упаковка может необязательно содержать дополнительно инструкции по применению.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» относится к группе, которая может быть незамещенной или замещенной заместителем, как определено в данном документе.

- 20 Префикс «C_{x-y}» (где x и y являются целыми числами), используемый в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆-алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C₃₋₆ циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода, C₁₋₄-алкоксигруппа содержит от 1 до 4 атомов углерода и т.д.

Используемый в данном документе термин «амино» относится к группе -NH₂.

- 25 Используемый в данном документе термин «галоген» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду, в частности, к фтору или хлору.

Каждый водород в соединении (например, в алкильной группе или в тех случаях, когда он упоминается как водород) включает все изотопы водорода, в частности, ¹H и ²H (дейтерий).

- 30 Используемый в данном документе термин «оксо» относится к группе =O.

Термин «C₁₋₄-алкил», используемый в данном документе для обозначения группы или части группы, относится к линейной или разветвленной насыщеннй углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, соответственно. Примеры таких групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и

- 35 т.п.

Термин «C₂₋₄-алкенил» или «C₂₋₆-алкенил», используемый в данном документе для обозначения группы или части группы, относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода, соответственно, и содержащей двойную углерод-углеродную связь. Примеры таких групп

5 включают C₃₋₄-алкенильные или C₃₋₆-алкенильные группы, такие как этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, бутенил, бута-1,4-диенил, пентенил и гексенил.

Термин «C₂₋₄-алкинил» или «C₂₋₆-алкинил», используемый в данном документе для обозначения группы или части группы, относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода, соответственно, и содержащей тройную углерод-углеродную связь. Примеры таких групп

10 включают C₃₋₄-алкинильные или C₃₋₆-алкинильные группы, такие как этинильная и 2-пропинильная (пропаргильная) группы.

Термин «C₁₋₄-алкокси», используемый в данном документе для обозначения группы или

15 части группы, относится к -O-C₁₋₄-алкильной группе, где C₁₋₄-алкил имеет значения, указанные в данном документе. Примеры таких групп включают метокси, этокси, пропокси, бutoкси и т.п.

Используемый в данном документе термин «C₃₋₆-циклоалкил» относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу с 3-6 атомами углерода. Примеры таких

20 групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил и т.п.

Используемый в данном документе термин «C₃₋₆-циклоалкенил» относится к частично насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу с 3-6 атомами углерода, имеющему одну или более (обычно одну) двойную углерод-углеродную связь (связи). Примеры таких групп включают циклопентенил, циклогексенил и циклогексадиенил.

Термин «гидрокси-C₁₋₄-алкил», используемый в данном документе для обозначения группы или части группы, относится к C₁₋₄-алкильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более одного (например, 1, 2 или 3) атома водорода замещены гидроксильной группой. Таким образом, термин «гидрокси-C₁₋₄-алкил»

25 включает моногидрокси-C₁₋₄-алкил, а также полигидрокси-C₁₋₄-алкил. На гидроксильную группу может быть замещено один, два, три или более атомов водорода, поэтому

30 гидрокси-C₁₋₄-алкил может иметь одну, две, три или более гидроксильных групп. Примеры таких групп включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и т.п.

Термин «галоген-C₁₋₄-алкил», используемый в данном документе для обозначения группы или части группы, относится к C₁₋₄-алкильной группе, как определено в данном документе,

35 причем один или более одного (например, 1, 2 или 3) атома водорода замещены галогеном. Таким образом, термин «галоид-C₁₋₄-алкил» включает моногалоид-C₁₋₄-алкил,

а также полигалоид- C_{1-4} -алкил. На галоген может быть замещено один, два, три или более атомов водорода, поэтому галоид- C_{1-4} -алкил может иметь один, два, три или более галогенов. Примеры таких групп включают фторэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил или трифторэтил и т.п.

- 5 Термин «галоид- C_{1-4} -алкокси», используемый в данном документе для обозначения группы или части группы, относится к -O- C_{1-4} -алкильной группе, как определено в данном документе, причем один или более одного (например, 1, 2 или 3) атома водорода замещены галогеном. Таким образом, термины «галоид- C_{1-4} -алкокси» включают моногалоид- C_{1-4} -алкокси, а также полигалоид- C_{1-4} -алкокси. На галоген может быть
- 10 замещено один, два, три или более атомов водорода, поэтому галоид- C_{1-4} -алкокси может иметь один, два, три или более галогенов. Примеры таких групп включают фторэтилокси, дифторметокси или трифторметокси и т.п.

- Используемый в данном документе термин «гетероциклическая группа», если из указанного контекста не следует иное, включает как ароматические, так и
- 15 неароматические кольцевые системы. Так, например, термин «гетероциклическая группа» охватывает ароматические, неароматические, ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные гетероциклические кольцевые системы. В общем, если из контекста не следует иное, такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими (включая конденсированные, спиро- и мостиковые бициклические группы) и могут содержать,
- 20 например, от 3 до 12 членов кольца, чаще от 5 до 10 членов кольца. Ссылка на 4-7 членов кольца включает 4, 5, 6 или 7 атомов в кольце, а ссылка на 4-6 членов кольца включает 4, 5 или 6 атомов в кольце. Примерами моноциклических групп являются группы, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 и 8 членов кольца, обычное от 3 до 7 или от 4 до 7, и предпочтительно 5, 6 или 7 членов кольца, более предпочтительно, 5 или 6 членов
- 25 кольца. Примерами бициклических групп являются содержащие 8, 9, 10, 11 и 12 членов кольца, а чаще всего 9 или 10 членов кольца. Гетероциклические группы могут быть гетероарильными группами, имеющими от 5 до 12 членов кольца, чаще от 5 до 10 членов кольца. При упоминании в данном документе гетероциклической группы, гетероциклическое кольцо может, если из контекста не следует иное, быть необязательно
- 30 замещенным, т.е. незамещенным или замещенным, одним или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4, в частности, одним или двумя) заместителями. как определено в данном документе.

- Гетероциклическая группа может представлять собой, например, пятичленное или шестичленное моноциклическое кольцо или бициклическую структуру, образованную из
- 35 конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец или двух конденсированных пятичленных колец. Каждое кольцо может содержать до пяти гетероатомов, особенно выбранных из азота, серы и кислорода

и окисленных форм азота или серы. В частности, гетероциклическое кольцо будет содержать до 4 гетероатомов, более конкретно, до 3 гетероатомов, чаще до 2, например, один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероциклическое кольцо будет содержать один или два гетероатома, выбранных из N, O, S и окисленных форм N или S.

- 5 В одном варианте осуществления гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота. Атомы азота в гетероциклических кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или по существу неосновными, как в случае индольного или пиррольного азота. Как правило, число основных атомов азота, присутствующих в гетероциклической группе, включая любые содержащие аминогруппы
- 10 заместители кольца, не будет превышать пяти.

Гетероциклические группы могут быть присоединены через атом углерода или гетероатом (например, азот). Гетероциклические группы в равной степени могут быть замещены на атоме углерода или на гетероатоме (например, азоте).

- Примеры пятичленных ароматических гетероциклических групп включают, без
- 15 ограничений, пиррольную, фуранильную, тиенильную, имидазольную, фуразанильную, оксазольную, оксадиазольную, оксатриазольную, изоксазольную, тиазольную, тиадиазольную, изотиазольную, пиразольную, триазольную и тетразольную группы.

- Примеры шестичленных ароматических гетероциклических групп включают, без
- 20 ограничений, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

- Термин «гетероарил» используется в данном документе для обозначения гетероциклической группы, имеющей ароматический характер. Термин «гетероарил» охватывает полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в которых
- 25 одно или более колец не являются ароматическими, при условии, что по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. В таких полициклических системах указанная группа может быть присоединена через ароматическое кольцо или через неароматическое кольцо.

- Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца, чаще всего, от пяти до десяти членов
- 30 кольца.

Примеры пятичленных гетероарильных групп включают, без ограничений, пиррольную, фурановую, тиюфеновую, имидазольную, фуразановую, оксазольную, оксадиазольную, оксатриазольную, изоксазольную, тиазольную, тиадиазольную, изотиазольную, пиразольную, триазольную и тетразольную группы.

- 35 Примеры шестичленных гетероарильных групп включают, без ограничений, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и триазин.

Бициклическая гетероарильная группа может быть, например, группой, выбранной из:

- а) бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;
 - б) пиридинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;
 - в) пиримидинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - г) пиррольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;
 - е) пиразольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - ж) имидазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - з) оксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - и) изоксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - й) тиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - к) изотиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1 или 2 кольцевых гетероатома;
 - л) тиюфенового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;
 - м) фуранового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0, 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;
 - н) циклогексильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома; и
 - п) цикlopентильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома.
- Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих пятичленное кольцо, конденсированное с другим пятичленным кольцом, включают, без ограничений, имидазотиазол (например, имидазо[2,1-*b*]тиазол) и имидазоимидазол (например, имидазо[1,2-*a*]имидазол).
- Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают, без ограничений, бензофурановую, бензотиофеновую, бензимидазольную, бензоксазольную, изобензоксазольную, бензизоксазольную, бензотиазольную, бензизотиазольную,

изобензофурановую, индольную, изоиндольную, индолизиновую, индолиновую, изоиндолиновую, пуриновую (например, адениновую, гуаниновую), индазольную, пиразолопиримидиновую (например, пиразоло[1,5-а]пиримидиновую), триазолопиримидиновую (например, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидиновую),
5 бензодиоксольную, имидазопиридиновую и пиразолопиридиновую (например, пиразоло[1,5-а]пиридиновую) группы.

Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают, без ограничений, хинолиновую, изохинолиновую, хромановую, тioxромановую, изохромановую, хроменовую,
10 изохроменовую, бензодиоксановую, хинолизиновую, бензоксазиновую, пиридопиридиновую, хиноксалиновую, хиназолиновую, циннолиновую, фталазиновую, нафтиридиновую и птеридиновую группы.

Примеры полициклических гетероарильных групп, содержащих ароматическое кольцо и неароматическое кольцо, включают тетрагидроизохинолиновую, тетрагидрохинолиновую,
15 дигидробензтиофеновую, дигидробензофурановую, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксиновую, бензо[1,3]диоксольную, 4,5,6,7-тетрагидробензофурановую, тетрагидротриазолопиразиную (например, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразиную), хромановую, тioxромановую, изохромановую, хроменовую, изохроменовую, бензодиоксановую, бензоксазиновую, бензодиазепиновую и
20 индолиновую группы.

Азотсодержащее гетероарильное кольцо должно содержать по меньшей мере один кольцевой атом азота. Азотсодержащее гетероарильное кольцо может быть N-связанным или C-связанным. Каждое кольцо может, кроме того, содержать до четырех других гетероатомов, особенно выбранных из азота, серы и кислорода. В частности,
25 гетероарильное кольцо будет содержать до 3 гетероатомов, например, 1, 2 или 3, чаще до 2 атомов азота, например, один атом азота. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или по существу неосновными, как в случае индольного или пиррольного азота. Как правило, число основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые
30 содержащие аминогруппы заместители кольца, не будет превышать пяти.

Примеры азотсодержащих гетероарильных групп включают, без ограничений, моноциклические группы, такие как пиридил, пирролил, имидазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил
35 (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), тетразолил, и бициклические группы, такие как хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазол, бензотиазолил и бензизотиазол, индолил, 3Н-индолил, изоиндолил, индолизинил,

изоиндолинил, пуринил (например, аденин [6-аминопурин], гуанин [2-амино-6-гидроксипурин]), индазолил, хинолизинил, бензоксазинил, бензодиазепинил, пиридопиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, нафтиридинил и птеридинил.

- 5 Примеры азотсодержащих полициклических гетероарильных групп, содержащих ароматическое кольцо и неароматическое кольцо, включают тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил и индолинил.

Термин «неароматический» охватывает, если из контекста не следует иное, ненасыщенные кольцевые системы без ароматического характера, частично насыщенные
10 и насыщенные гетероциклические кольцевые системы. Термины «ненасыщенный» и «частично насыщенный» относятся к кольцам, в которых кольцевая структура (структуры) содержит атомы, имеющие более одной общей валентной связи, т.е. кольцо содержит по меньшей мере одну кратную связь, например, связь $C=C$, $C\equiv C$ или $N=C$. Термин «насыщенный» относится к кольцам, не имеющим кратных связей между кольцевыми
15 атомами. Насыщенные гетероциклические группы включают пиперидинил, морфолинил и тиоморфолинил. Частично насыщенные гетероциклические группы включают пиразолинил, например, пиразолин-2-ил и пиразолин-3-ил.

Примерами неароматических гетероциклических групп являются группы, имеющие от 3 до 12 членов кольца, чаще от 5 до 10 членов кольца. Такие группы могут быть
20 моноциклическими или бициклическими, например, иметь от 3 до 7 членов кольца, в частности, от 4 до 6 членов кольца. Такие группы, в частности, имеют от 1 до 5 или от 1 до 4 гетероатомных членов кольца (чаще всего, 1, 2 или 3 гетероатомных члена кольца), обычно выбранных из азота, кислорода и серы и их окисленных форм. Гетероциклические группы могут содержать, например, фрагменты циклических простых эфиров (например,
25 как в тетрагидрофуране и диоксане), фрагменты циклических простых тиоэфиров (например, как в тетрагидротиофене и дитиане), фрагменты циклических аминов (например, как в пирролидине), фрагменты циклических амидов (например, как в пирролидоне), циклические тиамины, циклические сложные тиоэфиры, циклические мочевины (например, как в имидазолидин-2-оне), фрагменты циклических сложных
30 эфиров (например, как в бутиролактоне), циклические сульфоны (например, как в сульфолане и сульфолоне), циклические сульфоксиды, циклические сульфонамиды и их комбинации (например, тиоморфолин).

Конкретные примеры включают морфолинил, пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил и пиперидин-4-ил), пиперидинонил, пирролидинил
35 (например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил и пирролидин-3-ил), пирролидонил, азетидинил, пиранил (2H-пиран или 4H-пиран), дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, дигидротиазолил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, диоксанил,

оксанил (также известный как тетрагидропиранил) (например, оксан-4-ил), имидазолинил, имидазолидинонил, оксазолинил, тиазолинил, пиразолин-2-ил, пиразолидинил, пиперазинонил, пиперазинил и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазинил. Обычно типичные неароматические гетероциклические группы включают насыщенные

5 группы, такие как пиперидинил, пирролидинил, азетидинил, морфолинил, пиперазинил и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазинил.

В азотсодержащем неароматическом гетероциклическом кольце указанное кольцо должно содержать по меньшей мере один кольцевой атом азота. Азотсодержащее гетероциклическое кольцо может быть N-связанным или C-связанным. Гетероциклические

10 группы могут содержать, например, фрагменты циклических аминов (например, как в пирролидиниле), циклические амиды (такие как пирролидинонил, пиперидинонил или капролактамы), циклические сульфонамиды (такие как изотиазолидинил-1,1-диоксид, [1,2]тиазинил-1,1-диоксид или [1,2]тиазепан-1,1-диоксид) и их комбинации.

Конкретные примеры азотсодержащих неароматических гетероциклических групп

15 включают азиридинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил и пиперидин-4-ил), пирролидинил; (например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил и пирролидин-3-ил), пирролидонил, дигидротиазолил, имидазолинил, имидазолидинонил, оксазолинил, тиазолинил, 6H-1,2,5-тиадазинил, пиразолин-2-ил, пиразолин-3-ил, пиразолидинил, пиперазинил и N-

20 алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазинил.

Гетероциклические группы могут быть полициклическими конденсированными кольцевыми системами или мостиковыми кольцевыми системами, такими как окса- и аза-аналоги бициклоалканов, трициклоалканов (например, адамантан и оксаадамантан). Объяснение различия между конденсированными и мостиковыми кольцевыми системами

25 приведено в «Advanced Organic Chemistry» Jerry March, 4-е издание, Wiley Interscience, стр. 131-133, 1992.

В тех случаях, когда в определении циклической группы или кольца указывается, что циклическая группа содержит определенное количество гетероатомных членов кольца, например, как во фразе «5- или 6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 кольцевых

30 атомов азота», следует понимать, что остальные члены кольца, кроме указанного определенного числа гетероатомных членов кольца, являются атомами углерода.

Соединение формулы (I) может содержать насыщенные циклические группы, которые могут быть связаны с остальной частью молекулы одной или несколькими связями. Когда циклическая группа соединена с остальной частью молекулы двумя или более связями,

35 эти связи (или две из этих связей) могут быть присоединены к одному и тому же атому (обычно атому углерода) кольца или к разным атомам кольца. Если связи присоединены к одному и тому же атому кольца, это дает циклическую группу с одним атомом (обычно

четвертичным углеродом), связанным с двумя группами. Другими словами, когда соединение формулы (I) включает циклическую группу, эта группа может быть либо присоединена к остальной части молекулы связью, либо циклическая группа и остальная часть молекулы могут иметь общий атом, например, в виде спиросоединения.

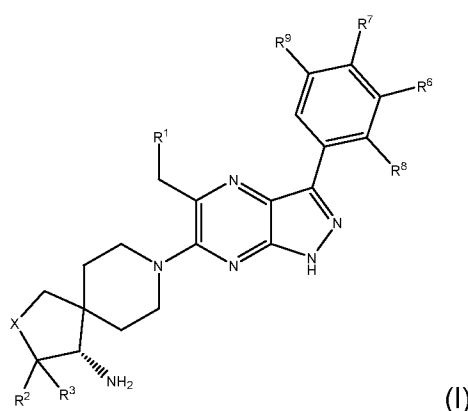
- 5 Каждая гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами заместителей. Например, гетероциклические или карбоциклические группы могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями и, в частности, являются незамещенными или имеют 1, 2 или 3 заместителя, как определено в данном документе. В тех случаях, когда циклическая
- 10 группа является насыщенной, 2 заместителя могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода (если заместители одинаковые, это называется геминальным или «гем»-дизамещением).

- Комбинация заместителей допустима только в том случае, если такая комбинация приводит к получению стабильного или химически возможного соединения (т.е.
- 15 соединения, которое существенно не изменяется при хранении при 40 °C или ниже в течение по меньшей мере недели).

- Различные функциональные группы и заместители, составляющие соединения по настоящему изобретению, выбирают, в частности, таким образом, чтобы молекулярная масса соединения по настоящему изобретению не превышала 1000. Чаще всего
- 20 молекулярная масса соединения составляет менее 750, например, менее 700, или менее 650, или менее 600, или менее 550. Более конкретно, молекулярная масса имеет значение менее 525 и, например, 500 или менее.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

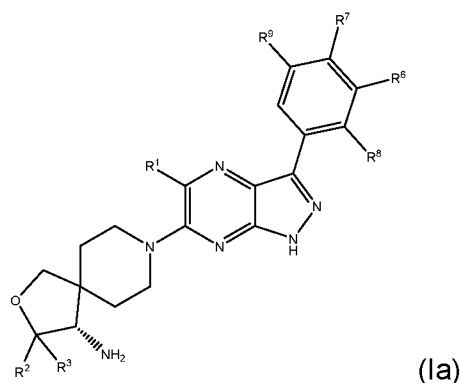
X

X представляет собой O или CR⁴R⁵.

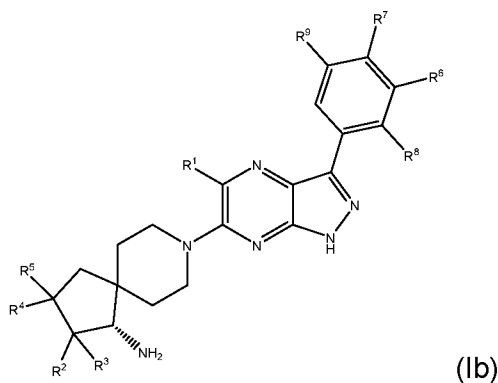
Когда X представляет собой CR⁴R⁵, R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси и галоид-C₁₋₄-алкила.

В одном варианте осуществления R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₄-алкила и галоид-C₁₋₄-алкила (например, галоид-C₁ алкила).

В одном варианте осуществления X представляет собой O, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



В одном варианте осуществления X представляет собой CR⁴R⁵, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В частности, X представляет собой O, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia).

В одном варианте осуществления X представляет собой CR⁴R⁵, и R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, галогена (например, фтора, хлора, брома или йода, в частности, фтора) и галоид-C₁₋₄-алкила (например, моногалоидметила, дигалоидметила и тригалоидметила, где галоген выбран из фтора, хлора, брома или йода).

В одном варианте осуществления X представляет собой CR⁴R⁵, и R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, фтора и трифторметила.

В одном варианте осуществления X представляет собой CR⁴R⁵, и R⁴ и R⁵ представляют собой водород.

В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , а R^4 и R^5 представляют собой галоген (например, фтор).

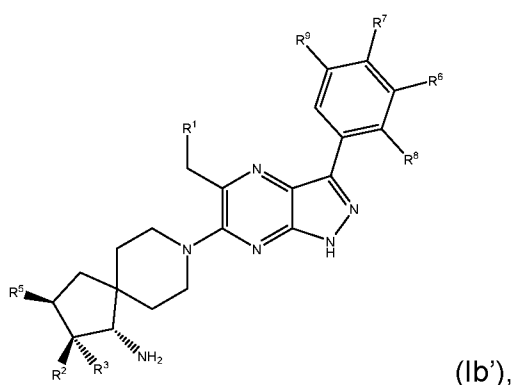
В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, и R^5 выбран из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода, в частности, фтора) и галоидметила (например, моногалоидметила, дигалоидметила и тригалоидметила, где галоид выбран из фтора, хлора, брома или йода).

В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, а R^5 представляет собой фтор или трифторметил.

В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, а R^5 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, а R^5 представляет собой трифторметил.

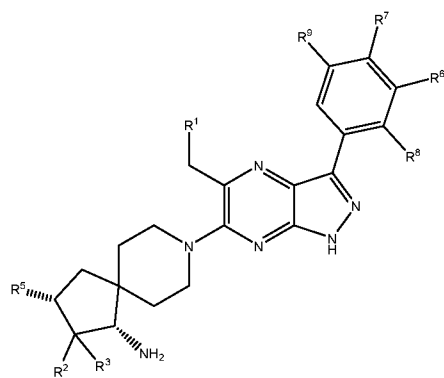
В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, а R^5 выбран из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода, в частности, фтора) и галоидметила (например, моногалоидметила, дигалоидметила и тригалоидметила, где галоид выбран из фтора, хлора, брома или йода), и соединение формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (Ib'):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, указанные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (Ib'), R^5 представляет собой фтор или трифторметил, в частности, фтор.

В одном варианте осуществления X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, а R^5 выбран из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода, в частности, фтора) и галоидметила (например, моногалоидметила, дигалоидметила и тригалоидметила, где галоид выбран из фтора, хлора, брома или йода), и соединение формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (Ib''):



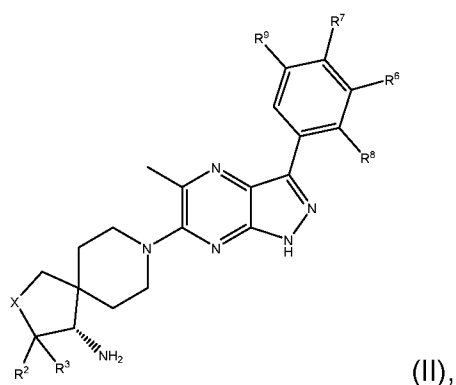
где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, указанные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (Ib''), R^5 представляет собой фтор или трифторметил, в частности, трифторметил.

5 R^1

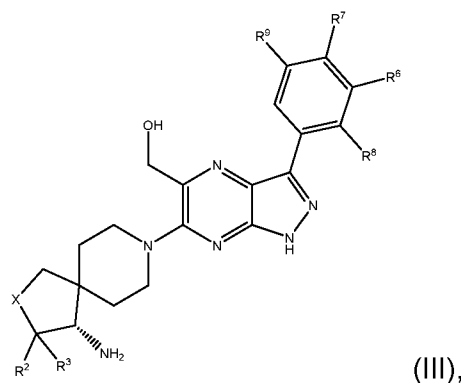
R^1 представляет собой водород или гидроксил.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой водород, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



10 где X , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные в данном документе.

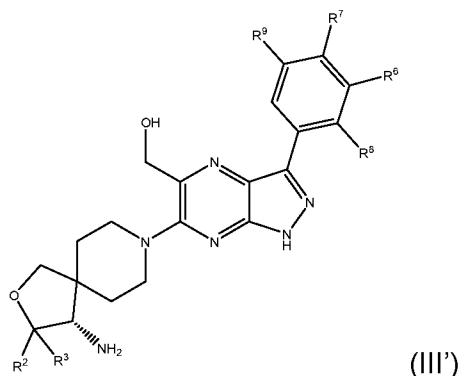
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гидроксил, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



где X , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные в данном документе..

В частности, R^1 представляет собой гидроксил, а соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III).

В частности, R^1 представляет собой гидроксил, и X представляет собой O, а соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III'):



где R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные в данном документе.

R^2 и R^3

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, галогена, C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила, гидроксид- C_{1-4} -алкила и -CN.

- 10 В одном варианте осуществления R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила, гидроксид- C_{1-4} -алкила и -CN.

В одном варианте осуществления R^2 и R^3 представляют собой водород.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород, и R^3 выбран из C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила, гидроксид- C_{1-4} -алкила и -CN.

- 15 В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород, и R^3 выбран из C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила и гидроксид- C_{1-4} -алкила.

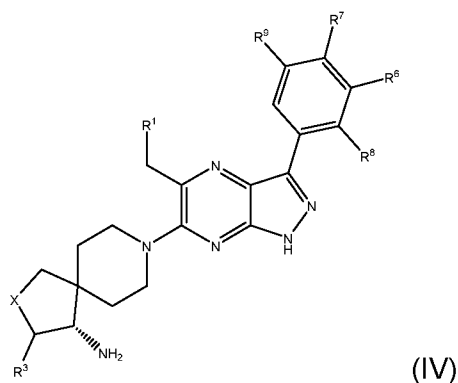
В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород, а R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил, например, -CH₃.

- 20 В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой галоген, например, -F.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой галоген, например, -F, и R^3 представляет собой водород.

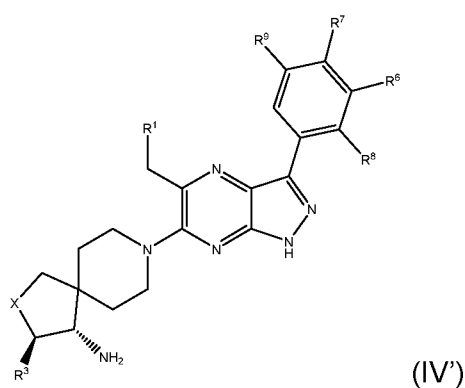
В одном варианте осуществления R^2 и R^3 представляют собой галоген, например, -F.

- 25 В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород, и R^3 выбран из C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила, гидроксид- C_{1-4} -алкила и -CN, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):



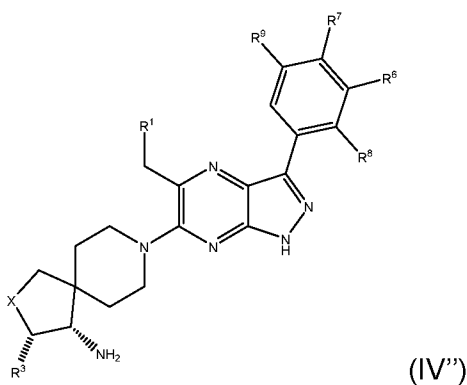
где X, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV'):



где X, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV''):



10 где X, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединения формул (IV), (IV') и (IV''), R³ выбран из C₁₋₄-алкила, галоид-C₁₋₄-алкила и гидроксиг-C₁₋₄-алкила.

В одном варианте осуществления соединения формул (IV), (IV') и (IV''), R³ выбран из C₁₋₄-алкила, например, -CH₃.

В частности, соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV'), R^3 выбран из C_{1-4} -алкила, например, $-CH_3$.

В одном варианте осуществления соединения формул (IV), (IV') и (IV''), R^3 выбран из C_{1-4} -алкила, например, $-CH_3$, и X представляет собой O.

- 5 В частности, соединение формулы (IV) представляет собой соединение формулы (IV''), R^3 выбран из C_{1-4} -алкила, например, $-CH_3$, и X представляет собой O.

R^8

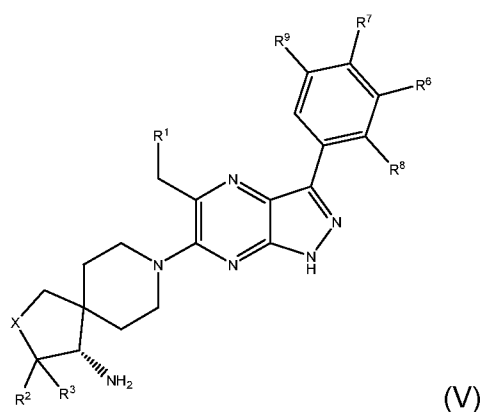
R^8 выбирают из галогид- C_{1-4} -алкила (например, $-CF_3$), $-CH_3$ и галогена (например, хлора или фтора).

- 10 В одном варианте осуществления R^8 выбран из C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$), галогид- C_{1-4} -алкила (например, $-CF_3$) и хлора.

В одном варианте осуществления R^8 выбран из $-CH_3$, хлора и фтора.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод, например, фтор или хлор), и соединение формулы (I) представляет собой

- 15 соединение формулы (V) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



где X, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 и R^9 имеют значения, указанные в данном документе, причем R^8 представляет собой галоген, в частности, R^8 представляет собой хлор.

- 20 В одном варианте осуществления R^8 выбран из метила, хлора и фтора.

В одном варианте осуществления R^8 выбран из хлора и фтора.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой метил.

В некоторых случаях, R^8 представляет собой фтор.

В некоторых случаях, R^8 представляет собой хлор.

- 25 В одном варианте осуществления соединения формулы (V), X представляет собой CR^4R^5 .

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (V), X представляет собой O.

В одном варианте осуществления соединения формулы (V) R¹ представляет собой водород.

- 5 В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (V), R¹ представляет собой гидроксил.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (V), X представляет собой O, и R¹ представляет собой гидроксил.

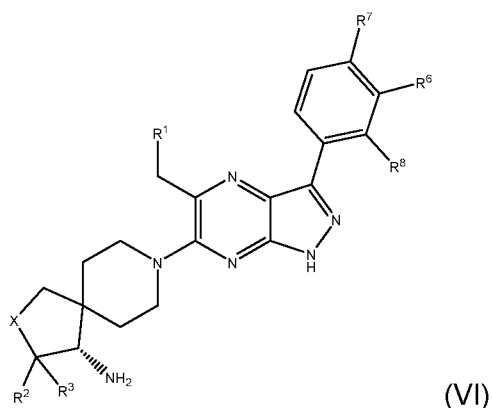
R⁹

- 10 R⁹ выбирают из водорода, C₁₋₄-алкила (например, -CH₃), галоид-C₁₋₄-алкила (например, -CF₃) и галогена (например, хлора).

В одном варианте осуществления R⁹ выбран из водорода, -CH₃, -CF₃, хлора и фтора.

В одном варианте осуществления R⁹ выбран из водорода, -CH₃, -CF₃ и хлора.

- В частности, R⁹ представляет собой водород, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:
- 15



где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷ и R⁸ имеют значения, определенные в данном документе.

- В одном варианте осуществления соединения формулы (VI), X представляет собой CR⁴R⁵.
- 20

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VI), X представляет собой O.

В одном варианте осуществления соединения формулы (VI), R¹ представляет собой водород.

- 25 В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VI), R¹ представляет собой гидроксил.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VI), R^8 представляет собой галоген, например, хлор.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VI), X представляет собой O, R^1 представляет собой гидроксил и R^8 представляет собой хлор.

5 R^6 и R^7

R^6 и R^7 представляют собой водород, C_{1-4} -алкокси или галоген (например, хлор или фтор), или R^6 и R^7 соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R^{10} .

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 представляют собой водород или галоген (например, хлор или фтор), или R^6 и R^7 соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R^{10} ;
кольцо A представляет собой либо:

(i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое
15 кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, либо

(ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо

(iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S; и

R^{10} независимо выбраны из галогена, циано, циано- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2-CN$), гидроксила, $=O$ (оксо), C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH_3$), галоид- C_{1-4} -алкила (например, $-CHF_2$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$), гидрокси- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2OH$), C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2-O-CH_3$ или $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), C_{1-4} -алкилсульфона (например, $-SO_2CH_3$), amino, моно- C_{1-4} -алкиламино, ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$), amino- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2NH_2$), $-C_{1-4}$ -алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ -алкил) $_q$, $-C_{0-4}$ -алкилен- $NHC(=O)C_{1-6}$ -алкила, сульфонамид- C_{0-4} -алкилена (например, $-SO_2NR^x_2$ или $-CH_2SO_2NR^x_2$), причем R^x независимо выбран из H и C_{1-6} -алкила), 3-6-членного циклоалкила, необязательно, замещенного пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из
35 C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, C_{1-4} -алкила, замещенного необязательно замещенной пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N

или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкила, замещенного необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила; и q выбран из 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ представляют собой водород, C₁₋₄-алкокси или фтор, или R⁶ и R⁷ соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R¹⁰.

В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ представляют собой водород или фтор, или R⁶ и R⁷ соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R¹⁰;

кольцо A представляет собой либо:

(i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, либо

(ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо

(iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S; и

R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, циано-C₁₋₄-алкила (например, -CH₂-CN), гидроксила, =O (оксо), C₁₋₄-алкила (например, -CH₃, -CH(CH₃)₂ или -CH₂CH₃), галоид-C₁₋₄-алкила (например, -CHF₂), C₁₋₄-алкокси (например, -OCH₃, -OCH₂CH₃ и -OCH(CH₃)₂), гидрокси-C₁₋₄-алкила (например, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH или -CH₂OH), C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкилена (например, -CH₂-O-CH₃ или -CH₂-CH₂-O-CH₃), C₁₋₄-алкилсульфона (например, -SO₂CH₃), амина, моно-C₁₋₄-алкиламино, ди-C₁₋₄-алкиламино (например, -N(CH₃)₂), амина-C₁₋₄-алкилена (например, -CH₂NH₂), -C₁₋₄-алкилен-C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆-алкил)_q-C₀₋₄-алкилен-NHC(=O)C₁₋₆-алкила, сульфонамид-C₀₋₄-алкилена (например, -SO₂NR^x₂ или -CH₂SO₂NR^x₂), причем R^x независимо выбран из H и C₁₋₆-алкила), 3-6-членного циклоалкила, необязательно, замещенного пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, C₁₋₄-алкила,

замещенного необязательно замещенной пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкила, замещенного необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила; и

10 q выбран из 0, 1 или 2.

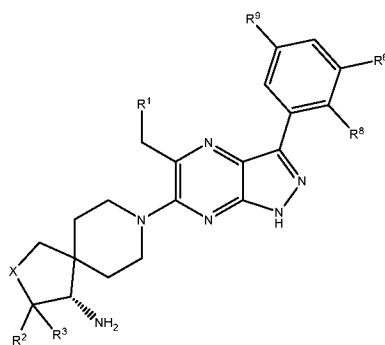
В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ представляют собой водород или галоген (например, хлор или фтор).

В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ представляют собой водород, C₁₋₄-алкокси или фтор.

15 В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ представляют собой водород или C₁₋₄-алкокси.

В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ представляют собой водород.

В частности, R⁷ представляет собой водород, и R⁶ представляет собой галоген (например, хлор или фтор), и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VII) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



(VII).

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), R⁸ представляет собой фтор.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), R⁸ представляет собой хлор.

25 В одном варианте осуществления соединения формулы (VII), X представляет собой CR⁴R⁵.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), X представляет собой O.

В одном варианте осуществления соединения формулы (VII), R^1 представляет собой водород.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), R^1 представляет собой гидроксил.

- 5 В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), R^8 представляет собой галоген, например, хлор или фтор.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), R^9 представляет собой водород.

- 10 В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VII), X представляет собой O, R^1 представляет собой гидроксил, R^9 представляет собой водород, и R^8 представляет собой хлор или фтор.

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R^{10} ; при этом кольцо A представляет собой либо:

- 15 (i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, либо
- (ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, 20 причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо
- (iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

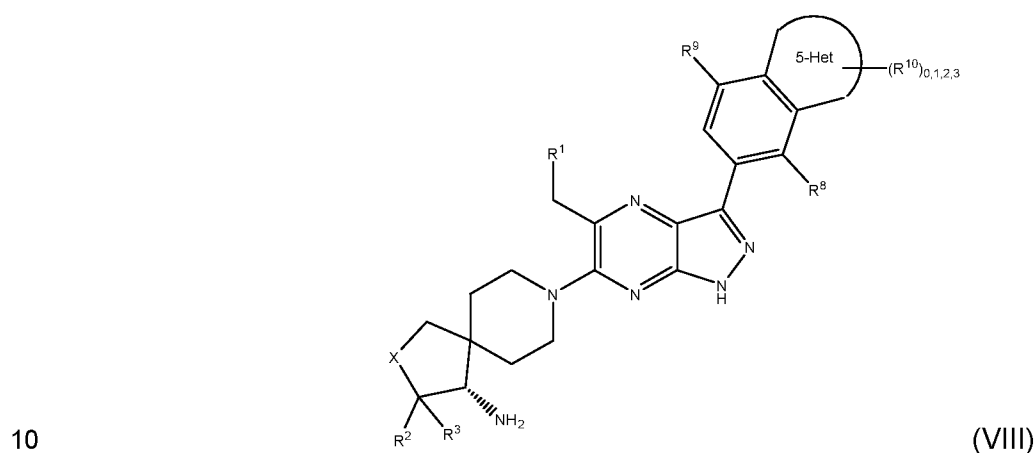
- 25 В одном варианте осуществления кольцо A представляет собой пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо) или шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S.

- 30 В одном варианте осуществления кольцо A представляет собой пиразолил, тиазолил, пиразинил и пиридил. Со сконденсированным бензойным фрагментом оно образует индазолил, бензотиазолил, хиноксалинил или хинолинил, соответственно.

В одном варианте осуществления кольцо A представляет собой пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или

В одном варианте осуществления кольцо А представляет собой пирролил, имидазолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиразолил и триазолил, например, кольцо А представляет собой тиазолил или пиразолил.

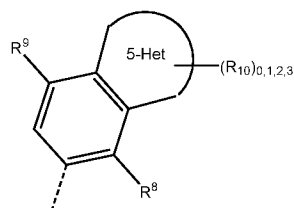
В одном варианте осуществления кольцо А представляет собой пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VIII) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



где X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, определенные в данном документе, и 5-Het представляет собой пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), при этом гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S.

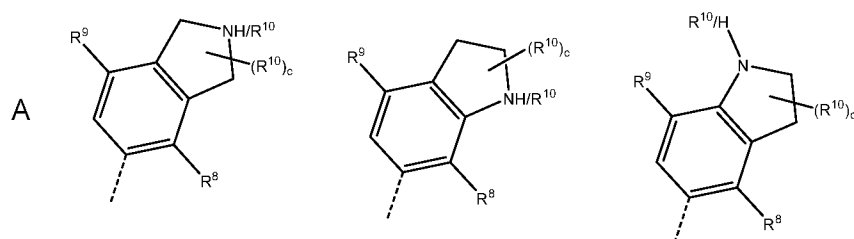
15

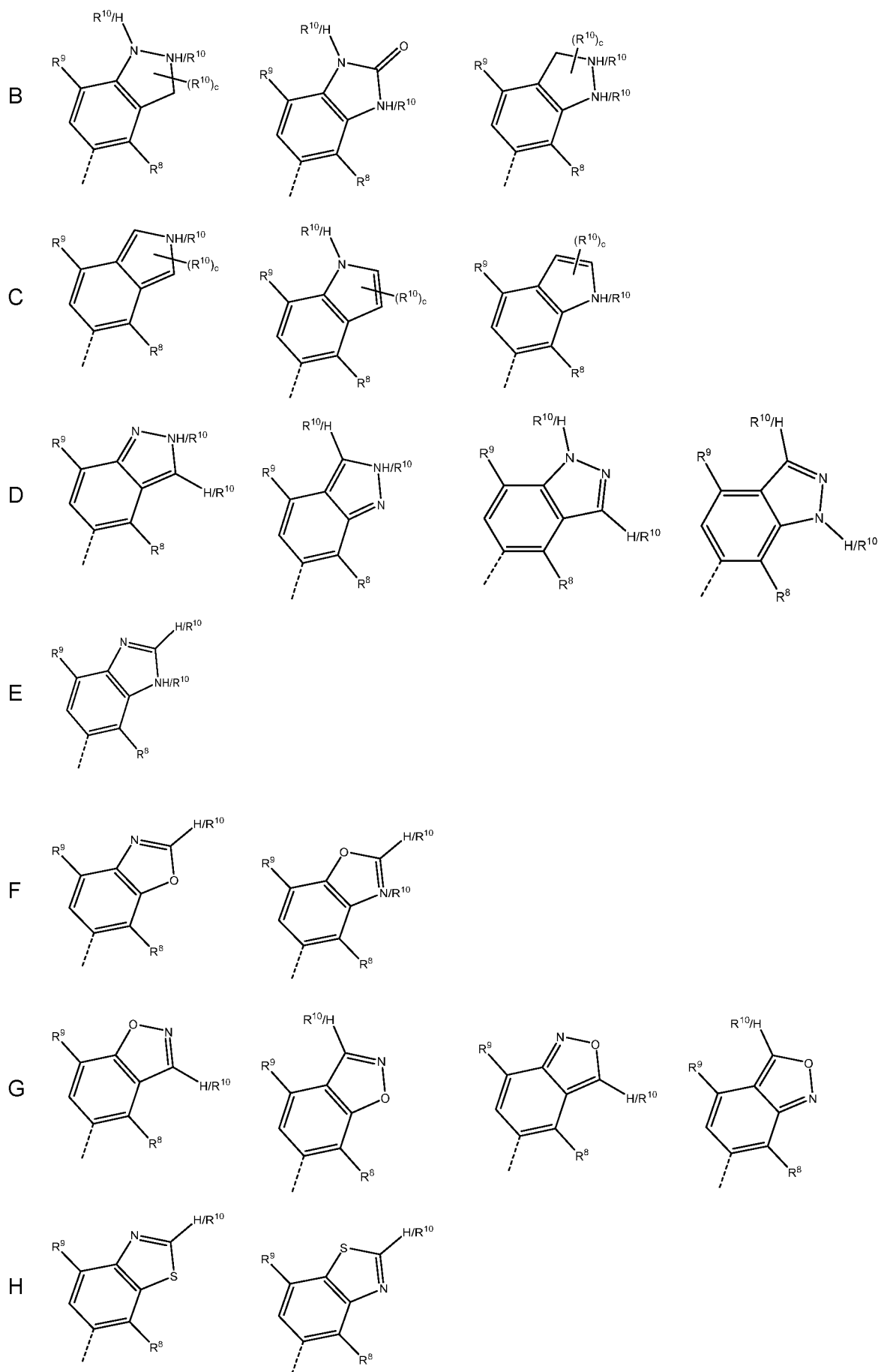
В одном варианте осуществления фрагмент



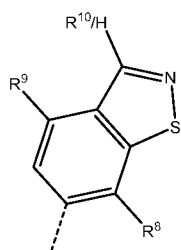
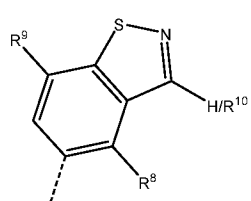
выбран из следующих вариантов, представленных в Таблице I, где с равно 0, 1, 2 или 3:

Таблица I

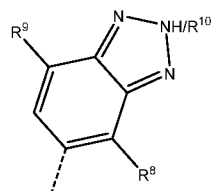
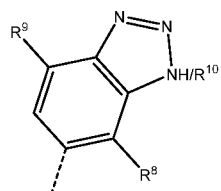
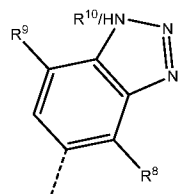




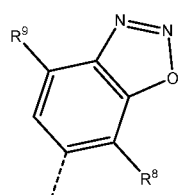
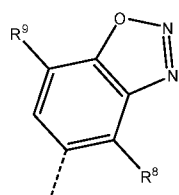
I



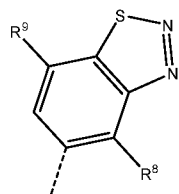
J



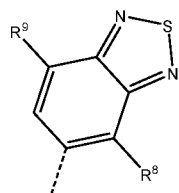
K



L



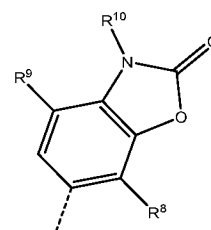
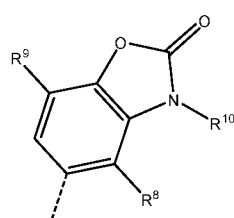
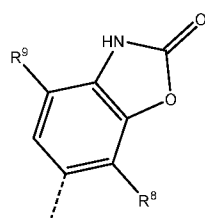
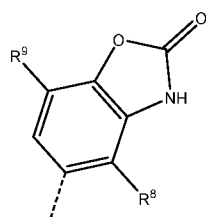
M

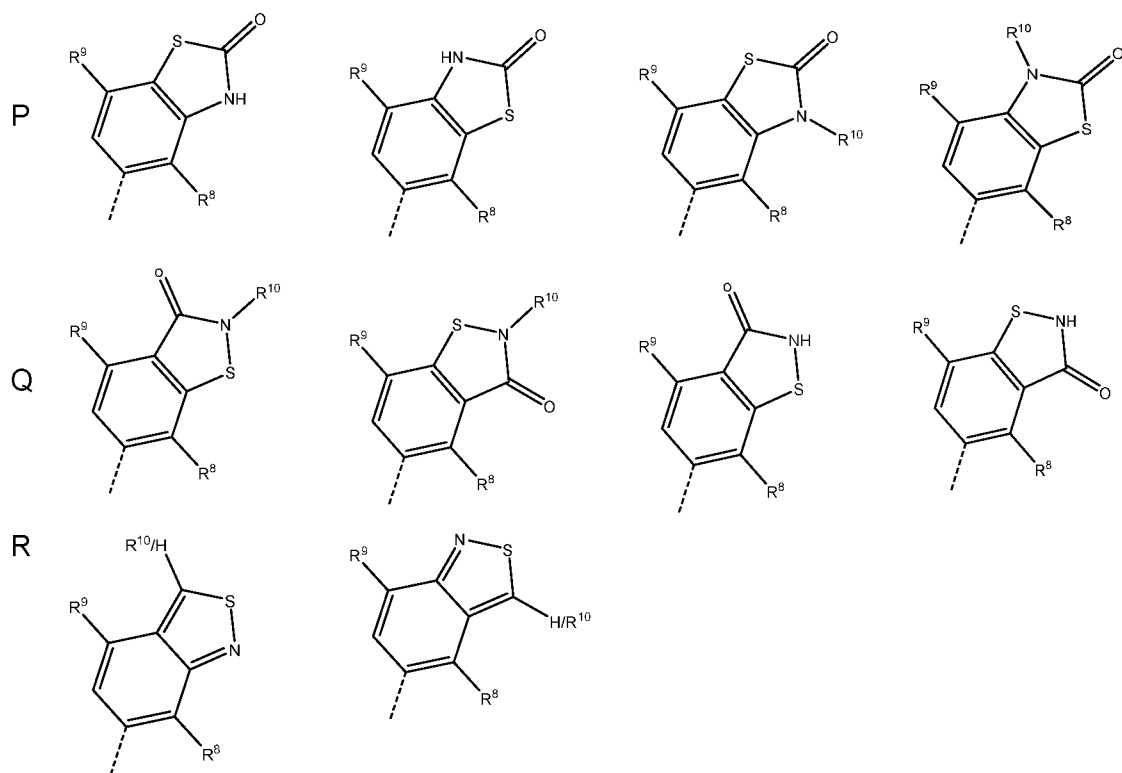


N

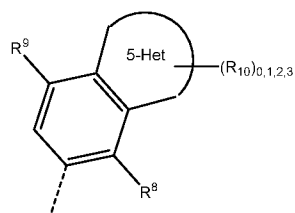


O



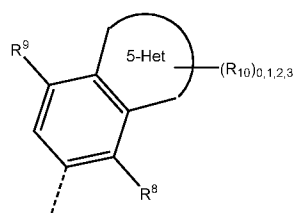


Например, фрагмент



выбран из вариантов А, В, С, D, Е, F, G, Н, I, О, Р и Q в Таблице I.

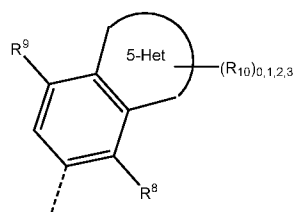
В частности, фрагмент



5

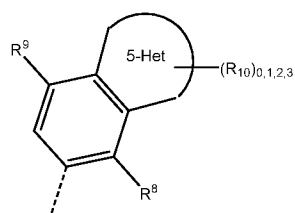
выбран из вариантов С, D, Е, F, G, Н, I, О, Р и Q в Таблице I.

В частности, фрагмент

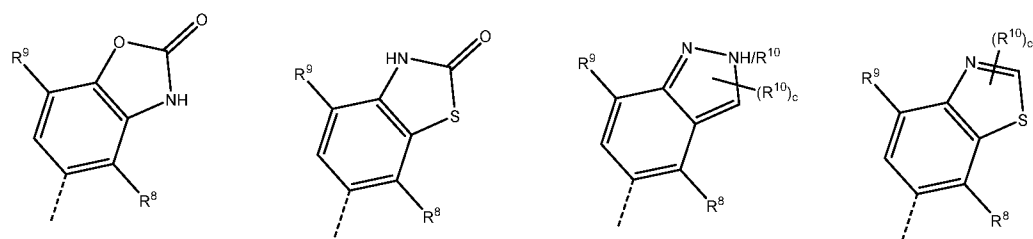


выбран из вариантов D, H, P и Q в Таблице I. В одном варианте осуществления фрагмент выбран из D и H.

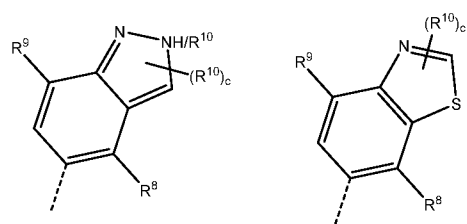
В частности, фрагмент



5 выбран из:

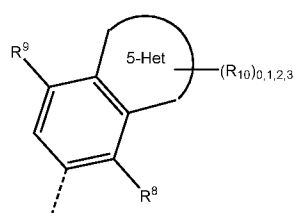


где с равно 0, 1, 2 или 3, например,

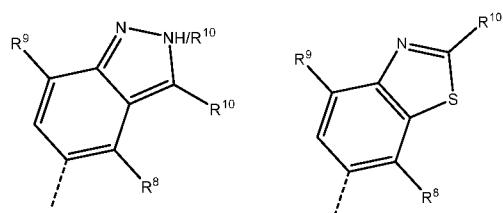


где с равно 0, 1, 2 или 3.

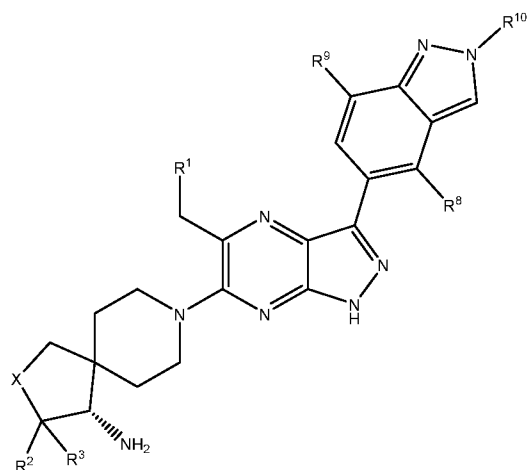
В частности, фрагмент



10 выбран из



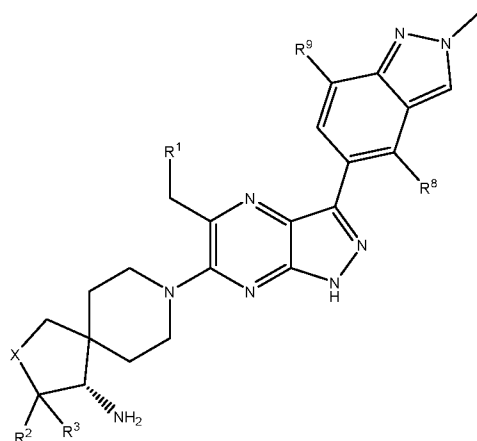
В частности, соединение формулы (VIII) представляет собой соединение формулы (VIIIa) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



(VIIIa)

где X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, указанные в данном документе, например, R¹⁰ представляет собой C₁₋₄-алкил.

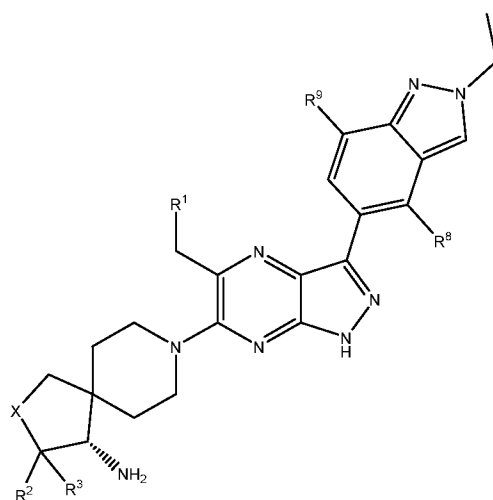
В частности, соединение формулы (VIIIa) представляет собой соединение формулы
5 (VIIIb) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



(VIIIb)

где X, R¹, R², R³, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

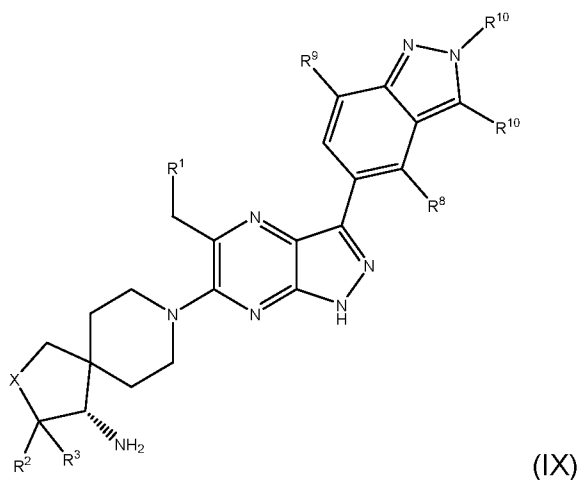
В частности, соединение формулы (VIIIa) представляет собой соединение формулы
(VIIIc) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



(VIIIc)

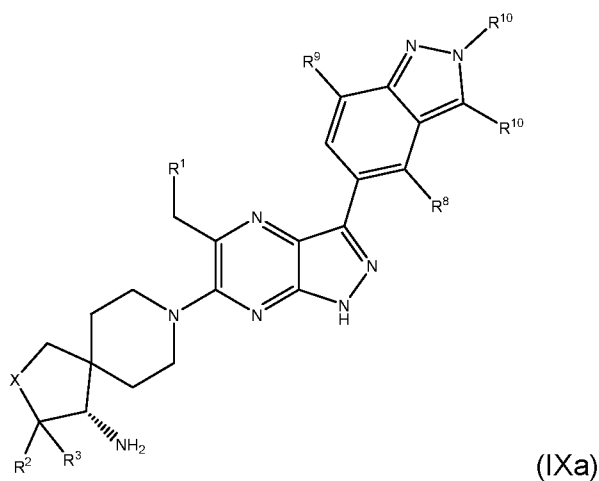
где X, R¹, R², R³, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В частности, соединение формулы (VIII) представляет собой соединение формулы (IX) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



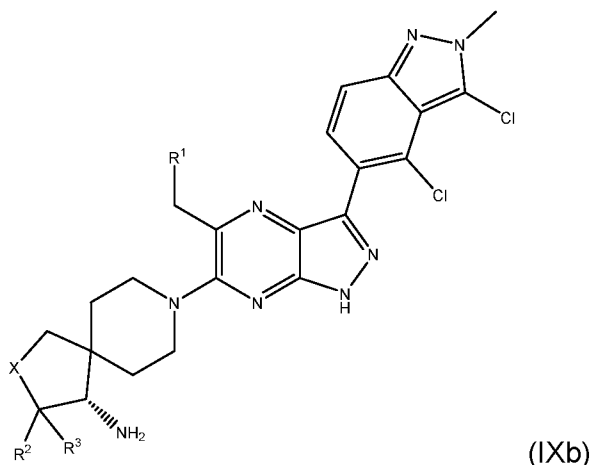
5 где X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, определенные в данном документе.

В частности, соединение формулы (VIII) представляет собой соединение формулы (IXa) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



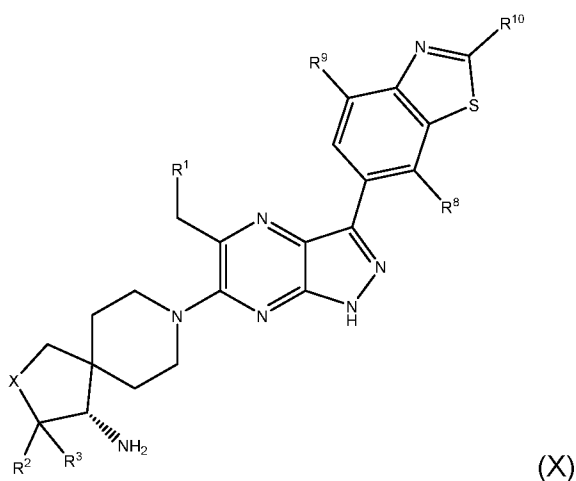
10 где X, R¹, R², R³, R⁸ и R⁹ имеют значения, указанные в данном документе, и R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₄-алкила (например, -CH₃) и галогена (например, хлора). В частности, R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₄-алкила (например, -CH₃), когда он находится на атоме азота или углерода, и галогена (например, хлора), когда он находится на атоме углерода.

15 В частности, соединение формулы (VIII) представляет собой соединение формулы (IXb) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



где X, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные в данном документе.

В частности, соединение формулы (VIII) представляет собой соединение формулы (X) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



где X, R¹, R², R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, указанные в данном документе.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), R⁸ представляет собой галоген, например, хлор или фтор.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), R⁸ представляет собой фтор.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), R⁸ представляет собой хлор.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), X представляет собой CR⁴R⁵.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), X представляет собой O.

В одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), R¹ представляет собой водород.

В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), R¹ представляет собой гидроксил.

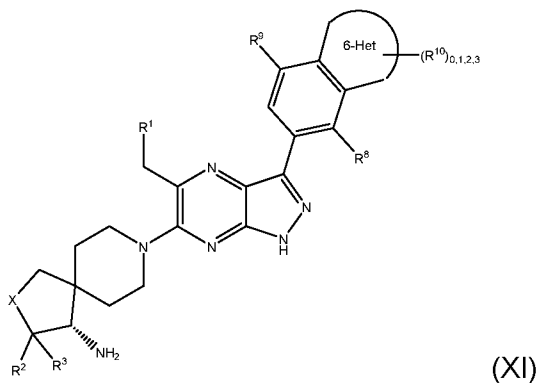
В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), R⁹ представляет собой водород.

- 5 В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) и (X), X представляет собой O, R¹ представляет собой гидроксил, R⁹ представляет собой водород и R⁸ представляет собой хлор или фтор.

В одном варианте осуществления кольцо A представляет собой либо:

- 10 (i) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо
(ii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

- 15 В одном варианте осуществления кольцо A представляет собой шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XI) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



(XI)

- 20 где X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, указанные в данном документе, и 6-Het представляет собой либо:

- (i) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо
25 (iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

Если кольцо A, представляющее собой шестичленное азотсодержащее кольцо, является ароматическим, то указанное кольцо может необязательно содержать один или два

дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S. Однако, если шестичленное азотсодержащее кольцо является неароматическим, то указанное кольцо может необязательно содержать один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S, т.е. кольцо не может включать дополнительный гетероатом, представляющий собой O.

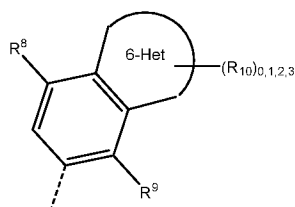
- 5 В одном варианте осуществления 6-Het представляет собой шестичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

В частности, 6-Het представляет собой шестичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N.

В частности, 6-Het представляет собой шестичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из N.

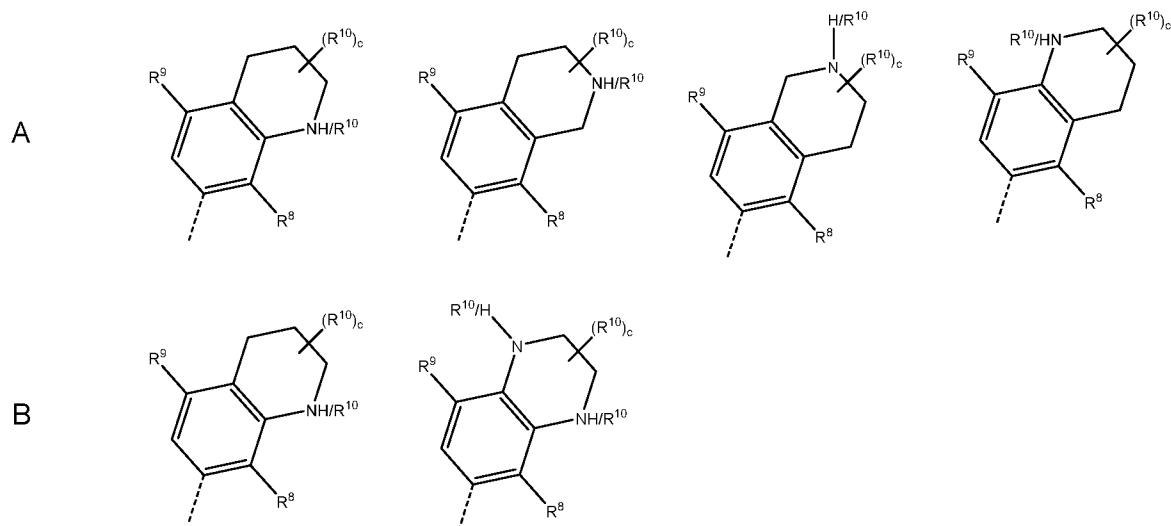
- 15 В частности, 6-Het представляет собой шестичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо содержит один дополнительный гетероатом, который представляет собой N.

В одном варианте осуществления фрагмент

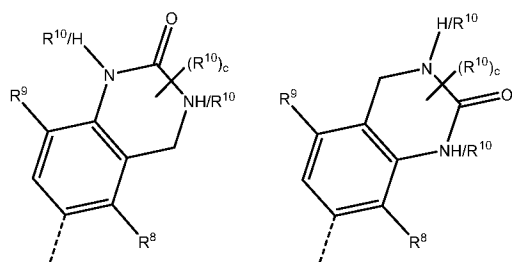


- 20 выбран из следующих вариантов, представленных в Таблице II, где с равно 0, 1, 2 или 3:

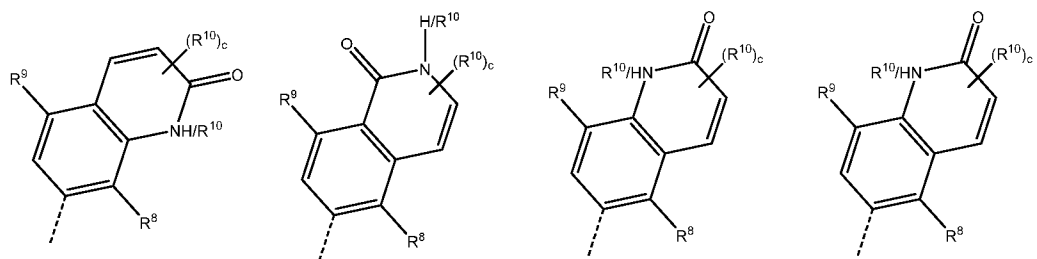
Таблица II



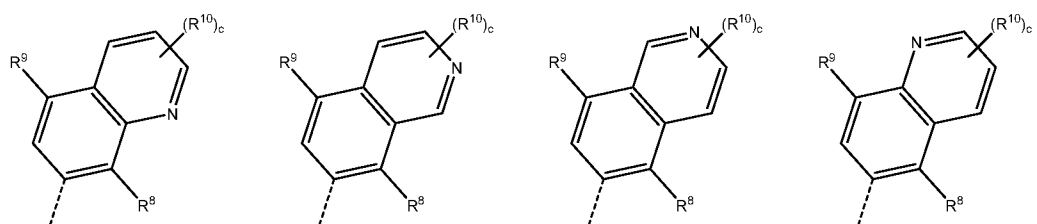
C



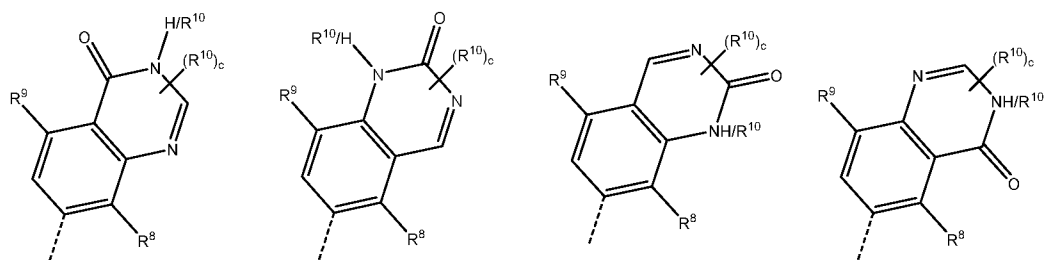
D



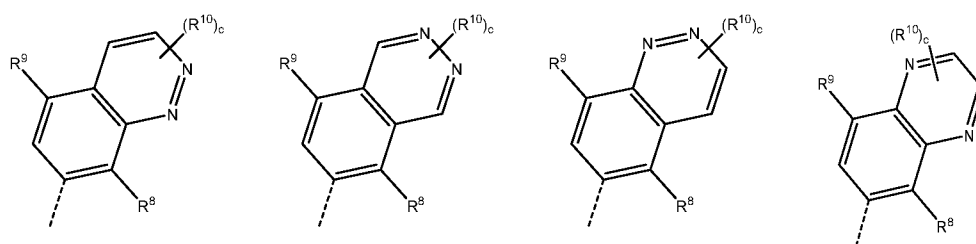
E



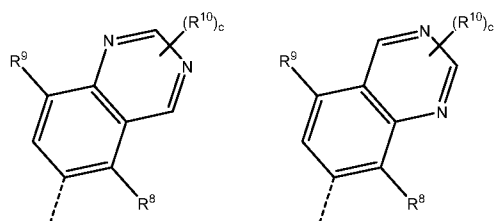
F



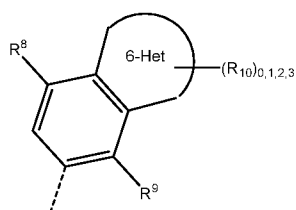
G



H

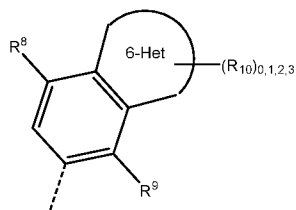


В частности, фрагмент

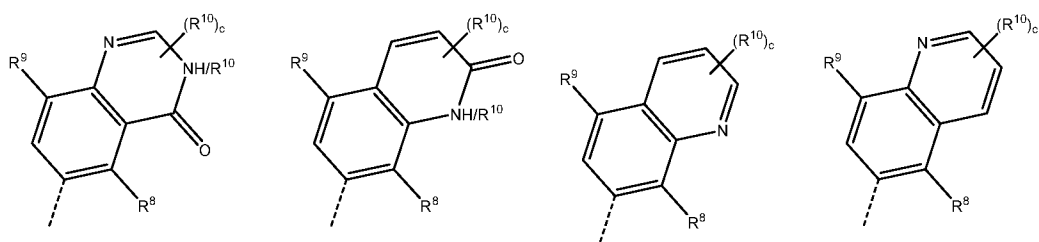


выбран из вариантов D, E, G и H в Таблице II, более конкретно, выбран из D, E и H, например, D.

В частности, фрагмент

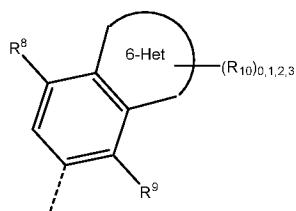


5 выбран из:

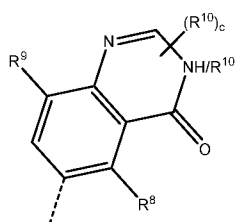


где с равно 0, 1, 2 или 3.

В частности, фрагмент

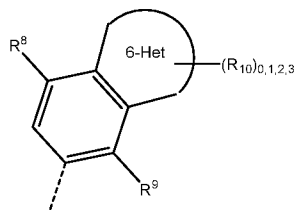


представляет собой:



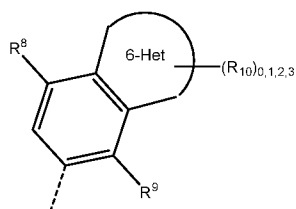
10 где с равно 0, 1, 2 или 3.

В частности, фрагмент

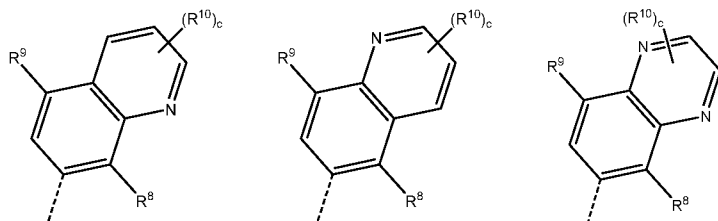


выбран из вариантов E и G в Таблице II, в частности, варианта G.

В частности, фрагмент

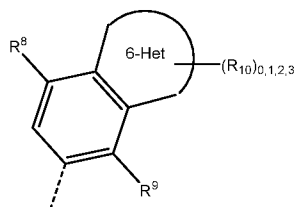


выбран из:



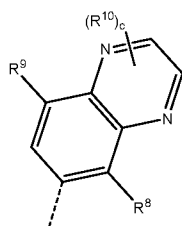
где c равно 0, 1, 2 или 3.

В частности, фрагмент



5

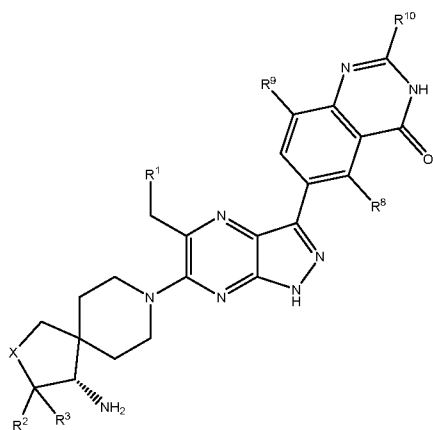
представляет собой:



где c равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XII) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:

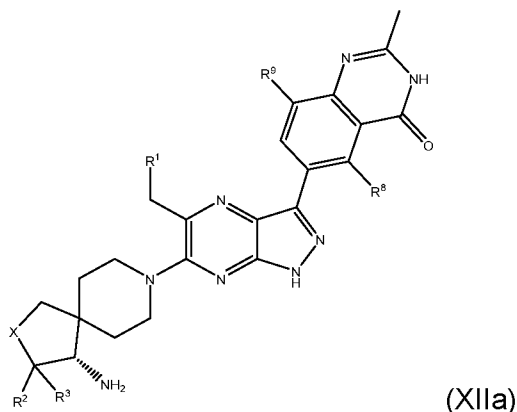
10



(XII)

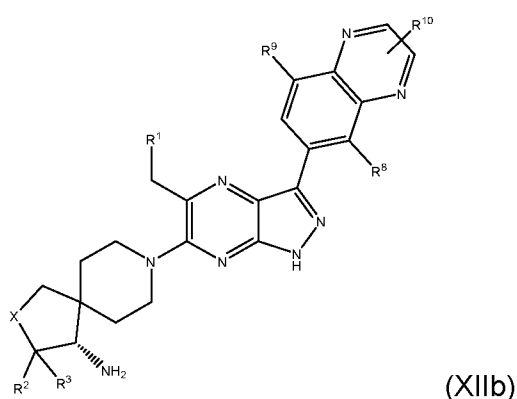
где X , R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 и R^{10} имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XII) представляет собой соединение формулы (XIla) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



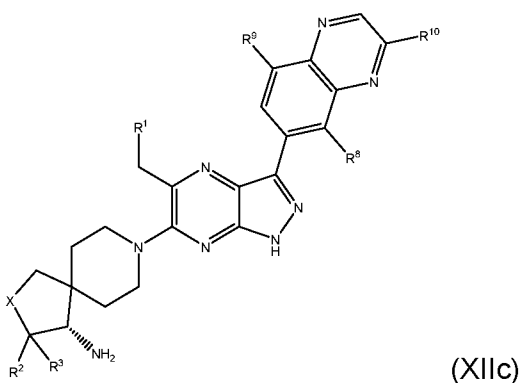
5 где X, R¹, R², R³, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XII) представляет собой соединение формулы (XIlb) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



10 где X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XII) представляет собой соединение формулы (XIlc) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



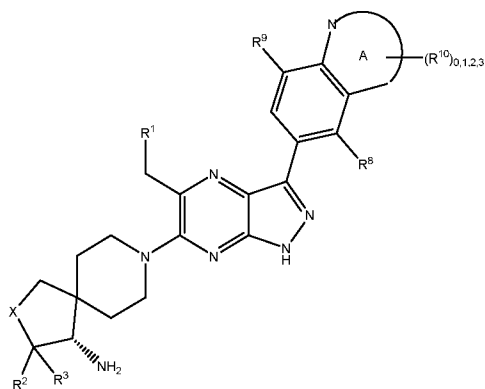
15 где X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ и R¹⁰ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте реализации соединения формулы (XIIc), R^{10} представляет собой галоген, циано, C_{1-4} -алкил (например, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH_3$), галоид- C_{1-4} -алкил (например, $-CHF_2$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$), гидроксид- C_{1-4} -алкил (например, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2OH$),

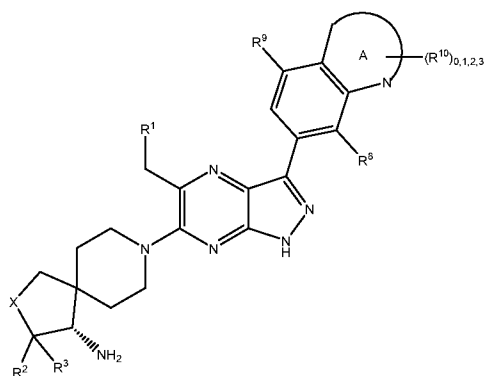
5 амина, моно- C_{1-4} -алкиламино, ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$), амина- C_{1-4} -алкилен (например, $-CH_2NH_2$), и необязательно замещенную четырех-шестичленную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем указанный необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (XIIc), R^{10} представляет собой ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$), галоид- C_{1-4} -алкил (например, $-CF_3$) и необязательно замещенную четырех-шестичленную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила.

В одном варианте осуществления кольцо A включает атом азота, соседний с (т.е. связанный непосредственно с) бензольным кольцом, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XIIIa) или (XIIIb) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль, т.е.:



(XIIIa) или



(XIIIb)

20 где X, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 и R^{10} имеют значения, указанные в данном документе.

R^{10} независимо выбирают из галогена, циано, циано- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2-CN$), гидроксид- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH_3$), галоид- C_{1-4} -алкила (например, $-CHF_2$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$),

гидроксигруппы-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂C(CH₃)₂ОН, -CH(CH₃)CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -CH₂CH₂ОН или -CH₂ОН), С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂-О-СН₃ или -CH₂-CH₂-О-СН₃), С₁₋₄-алкилсульфона (например, -SO₂СН₃), амино, моно-С₁₋₄-алкиламино, ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(CH₃)₂), амино-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂NH₂), -С₁₋₄-алкилен-С(=О)NH_(2-q)(С₁₋₆-алкил)_q, -С₁₋₄-алкилен-NHC(=О)С₁₋₆-алкила, сульфонамид-С₀₋₄-алкилена (например, -SO₂NR^x₂ или -CH₂SO₂NR^x₂, где R^x независимо выбран из Н и С₁₋₆-алкила), 3-6-членного циклоалкила, необязательно, замещенного пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из О, N или S, причем необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, С₁₋₄-алкила, замещенного необязательно замещенной пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из О, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкила, замещенного необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила; и

q выбран из 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂-CN), гидроксигруппы, =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃), галоген-С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкокси (например, -ОСН₃), гидроксигруппы-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂C(CH₃)₂ОН, -CH(CH₃)CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -CH₂CH₂ОН или -CH₂ОН), С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂-О-СН₃ или -CH₂-CH₂-О-СН₃), С₁₋₄-алкилсульфона (например, -SO₂СН₃), амино, моно-С₁₋₄-алкиламино, ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(CH₃)₂), амино-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂NH₂), -С₁₋₄-алкилен-С(=О)NH_(2-q)(С₁₋₆-алкил)_q, -С₁₋₄-алкилен-NHC(=О)С₁₋₆-алкила, сульфонамид-С₀₋₄-алкилена (например, -SO₂NR^x₂ или -CH₂SO₂NR^x₂, причем R^x независимо выбран из Н и С₁₋₆-алкила), и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила; и

q выбран из 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂-CN), гидроксигруппы, =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃), галоген-С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкокси (например, -ОСН₃), гидроксигруппы-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂C(CH₃)₂ОН, -CH(CH₃)CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -CH₂CH₂ОН или -CH₂ОН), -С₁₋₄-

алкилен-С₁₋₄-алкокси (например, -CH₂-O-CH₃ или -CH₂-CH₂-O-CH₃), С₁₋₄-алкилсульфона (например, -SO₂CH₃), амина, моно-С₁₋₄-алкиламино, ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(CH₃)₂), -С₁₋₄-алкиленамино (например, -CH₂NH₂), -С₁₋₄-алкилен-С(=O)NH_(2-q)(С₁₋₆-алкила)_q), -С₁₋₄-алкилен-NHC(=O)С₁₋₆-алкила, -С₀₋₄-алкиленсульфонамида (например, -SO₂NR^x₂ или -CH₂SO₂NR^x₂, где R^x независимо выбран из Н и С₁₋₆-алкила), и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, N или S, причем необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила.

В одном варианте осуществления присутствует два заместителя R¹⁰; один R¹⁰ представляет собой =О (оксо), и один R¹⁰ независимо выбран из галогена, циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂-CN), гидроксила, С₁₋₄-алкила (например, -CH₃ или -CH₂CH₃), галогид-С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкокси (например, -OCH₃), гидрокси-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂C(CH₃)₂ОН, -CH(CH₃)CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -CH₂CH₂ОН или -CH₂ОН), С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂-O-CH₃ или -CH₂-CH₂-O-CH₃), С₁₋₄-алкилсульфона (например, -SO₂CH₃), амина, моно-С₁₋₄-алкиламино, ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(CH₃)₂), амина-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂NH₂), -С₁₋₄-алкилен-С(=O)NH_(2-q)(С₁₋₆-алкила)_q), -С₁₋₄-алкилен-NHC(=O)С₁₋₆-алкила, сульфонамид-С₀₋₄-алкилена (например, -SO₂NR^x₂ или -CH₂SO₂NR^x₂, где R^x независимо выбран из Н и С₁₋₆-алкила) и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, N или S, причем необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила.

В одном варианте осуществления q равен 0 или 1. В частности, q равен 1. В частности, q равен 2.

В одном варианте осуществления заместители R¹⁰ отсутствуют или присутствует один заместитель R¹⁰. В некоторых случаях, присутствует один заместитель R¹⁰.

В некоторых случаях, присутствуют два заместителя R¹⁰. В некоторых случаях, заместители R¹⁰ отсутствуют.

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂-CN), гидроксила, =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -CH₃ или -CH₂CH₃), галогид-С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкокси (например, -OCH₃), гидрокси-С₁₋₄-алкила (например, -CH(CH₃)CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -CH₂CH₂ОН или -CH₂ОН), ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(CH₃)₂) и С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -CH₂-O-CH₃), например, R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, гидроксила, =О (оксо) и С₁₋₄-алкила (например, -CH₃ или -CH₂CH₃).

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -CH₂-CN), гидроксила, =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -CH₃ или -

CH₂CH₃), галогид-С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкокси (например, -ОСН₃), гидроксид-С₁₋₄-алкила (например, -СН(СН₃)СН₂ОН, -СН(СН₃)ОН, -СН₂СН₂ОН или -СН₂ОН) и С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -СН₂-О-СН₃), например, R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, гидроксид, =О (оксо) и С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃).

- 5 В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -СН₂-СН), гидроксид, =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃), галогид-С₁₋₄-алкила, С₁₋₄-алкокси (например, -ОСН₃), гидроксид-С₁₋₄-алкила (например, -СН(СН₃)СН₂ОН, -СН(СН₃)ОН, -СН₂СН₂ОН или -СН₂ОН) и С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -СН₂-О-СН₃), например, R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, гидроксид, =О (оксо) и С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃).

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, гидроксид, =О (оксо) и С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃), например, R¹⁰ независимо выбраны из гидроксид, =О (оксо) и С₁₋₄-алкила (например, -СН₃).

- В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена (например, хлора или фтора), =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -СН₃, -СН₂СН₃, -СН(СН₃)₂), С₁₋₄-алкокси (например, -ОСН₃) и ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(СН₃)₂), например, R¹⁰ независимо выбраны из галогена, =О (оксо) и С₁₋₄-алкила (например, -СН₃ или -СН₂СН₃).

- В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена (например, хлора), циано, циано-С₁₋₄-алкила (например, -СН₂-СН), С₁₋₄-алкокси (например, -ОСН₃, -ОСН₂СН₃ и -ОСН(СН₃)₂), =О (оксо), С₁₋₄-алкила (например, -СН₃, -СН₂СН₃ и -СН(СН₃)₂), гидроксид-С₁₋₄-алкила (например, -СН₂ОН, -СН₂СН₂ОН или -СН₂С(СН₃)₂ОН), галогид-С₁₋₄-алкила (например, -СНF₂), ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(СН₃)₂), С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкилена (например, -СН₂-О-СН₃ или -СН₂-СН₂-О-СН₃), -С₀₋₄-алкилен-С(=О)NH_(2-q)(С₁₋₆-алкила)_q (например, -СО-N(СН₃)₂, -СН₂-СН₂-СО-N(СН₃)₂, -СН₂-СО-N(СН₃)₂, -СН₂-СО-NH(С(СН₃)₃) или -СН₂-СО-NH-СН₃), четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей О или N (например, тетрагидрофуранил, морфолино, азетидинил или оксетанил), и С₁₋₄-алкила (например, С₁ алкила), замещенного необязательно замещенным пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой (например, пятичленной ненасыщенной гетероциклической группой), содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из О, N и S (например, N или О), причем необязательный заместитель выбран из С₁₋₄-алкила (например, -СН₃).

- В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой галоген (например, хлор), циано, С₁₋₄-алкил (например, -СН₃, -СН(СН₃)₂ или -СН₂СН₃), галогид-С₁₋₄-алкил (например, -СНF₂), С₁₋₄-алкоксил (например, -ОСН₃, -ОСН₂СН₃ или -ОСН(СН₃)₂), С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкен (например, -СН₂ОСН₃), ди-С₁₋₄-алкиламино (например, -N(СН₃)₂) или необязательно замещенную (например, незамещенную) четырех-шестичленную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из О или N,

причем необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила (например, морфолинил или азетидинил).

В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой -C₀₋₄-алкилен-C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆-алкил)_q), который выбран из -C₁₋₄-алкилен-C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆-алкила)_q) (например, -CH₂-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CO-NH(C(CH₃)₃) или -CH₂-CO-NH(CH₃) и -CO-N(CH₃)₂).

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из галогена, циано, гидроксила, =O (оксо) и C₁₋₄-алкила (например, -CH₃ или -CH₂CH₃), например, R¹⁰ независимо выбраны из C₁₋₄-алкила (например, -CH₃), галогена или оксо.

В одном варианте осуществления R¹⁰ независимо выбраны из =O (оксо), гидроксила и C₁₋₄-алкила (например, -CH₃ или -CH₂CH₃). В частности, R¹⁰ независимо выбраны из =O (оксо), гидроксила и -CH₃.

В некоторых случаях, присутствует один заместитель R¹⁰, и R¹⁰ выбран из = O (оксо), гидроксила и -CH₃.

В некоторых случаях, присутствует один заместитель R¹⁰, и R¹⁰ представляет собой -CH₃.

В одном варианте осуществления присутствует два заместителя R¹⁰, и один R¹⁰ представляет собой =O (оксо), а один R¹⁰ представляет собой C₁₋₄-алкил (например, -CH₃ или -CH₂CH₃).

В одном варианте осуществления присутствуют два заместителя R¹⁰, один из которых представляет собой галоген, например, хлор, и один R¹⁰ представляет собой C₁₋₄-алкил (например, -CH₃ или -CH₂CH₃).

В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₄-алкил (например, -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂)

В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой галоген, например, хлор.

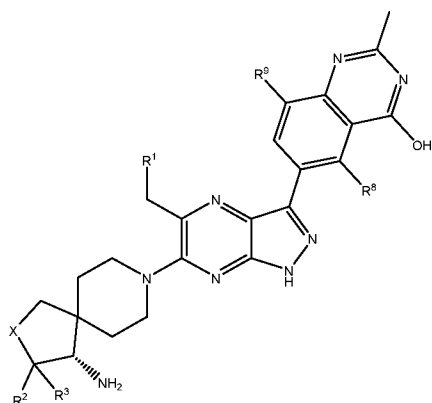
В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой необязательно замещенную четырех-шестичленную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила.

В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой необязательно замещенную четырех-шестичленную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем необязательный заместитель выбран из C₁₋₄-алкила.

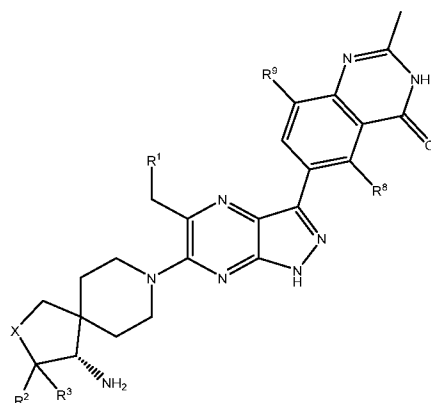
В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой четырех-шестичленную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N (например, морфолинил или азетидинил).

В одном варианте осуществления R^{10} независимо выбраны из галогена (например, хлора), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$), $=O$ (оксо), C_{1-4} -алкила (например, CH_3 или $-CH_2CH_3$), гидроксид- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2OH$), ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$), C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2-O-CH_3$ или $-CH_2-CH_2-O-$ 5 CH_3) и четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей O (например, тетрагидрофуран).

Следует понимать, что приведенные выше определения гетероциклов и заместителей R^{10} охватывают все возможные таутомерные формы колец. Таким образом, например, следующее соединение может существовать в следующих таутомерных формах, которые 10 обе входят в объем формулы (I):

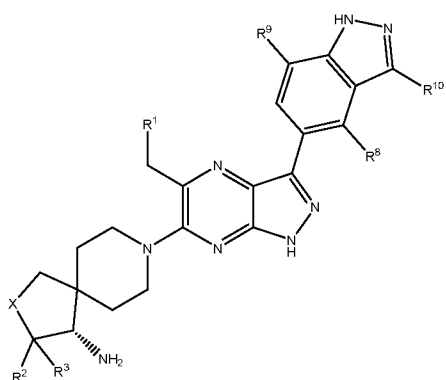


Таутомер А

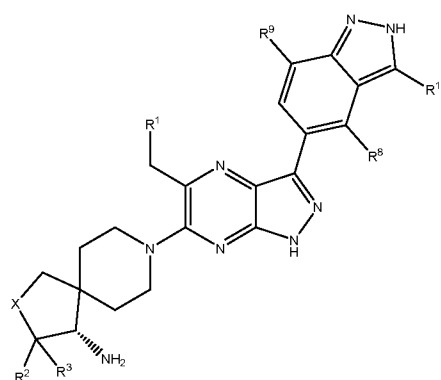


Таутомер В

Также, например, следующее соединение может существовать в следующих таутомерных формах, которые обе входят в объем формулы (I):

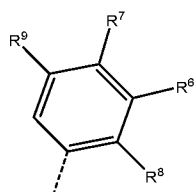


Таутомер А

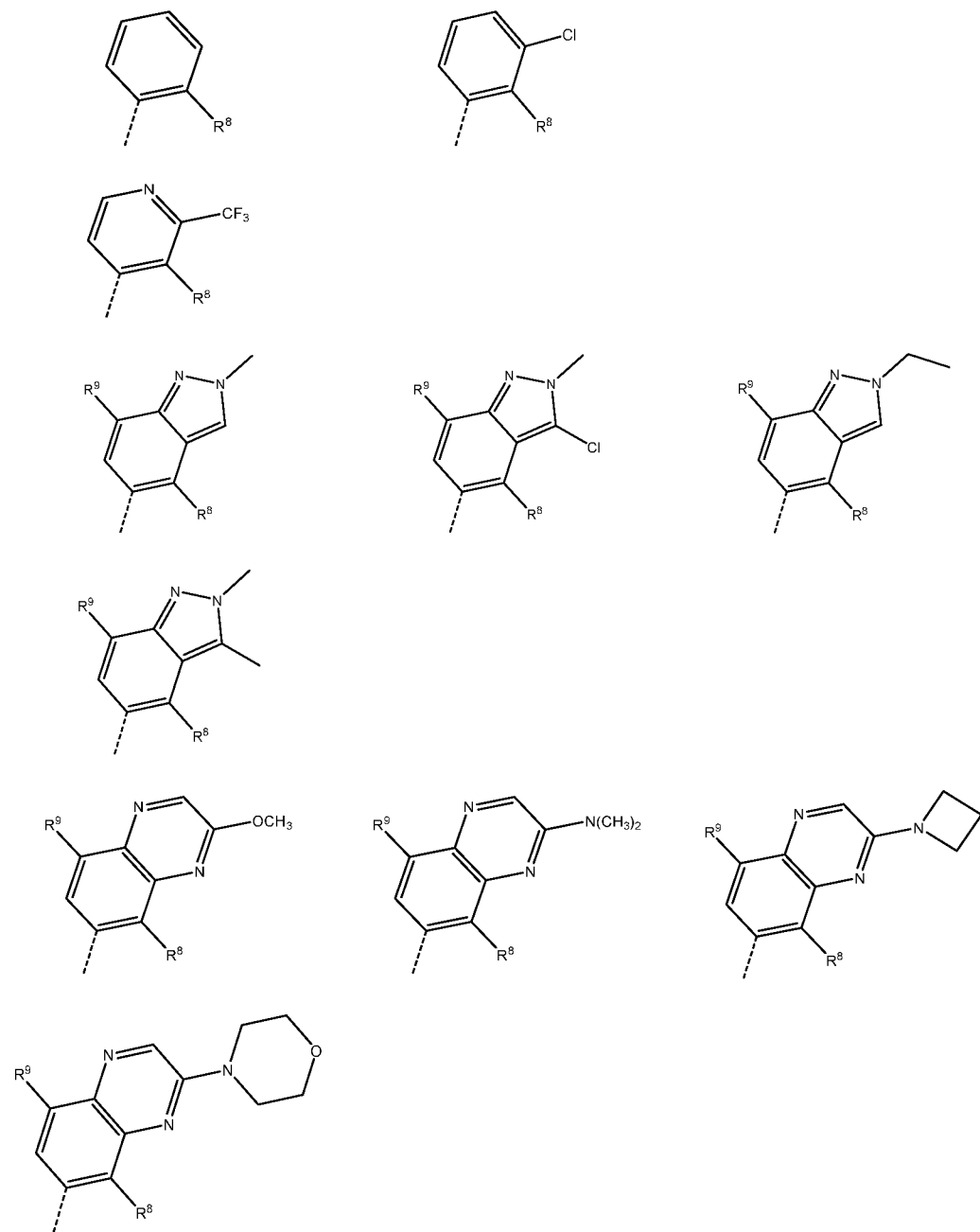


Таутомер В

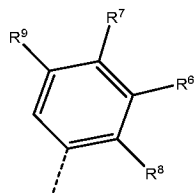
В одном варианте осуществления фрагмент



выбран из:



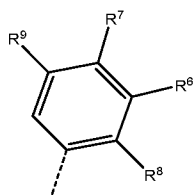
В одном варианте осуществления фрагмент



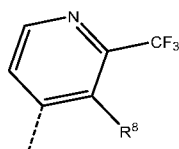
выбран из:



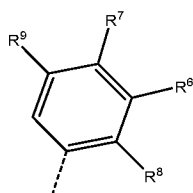
В одном варианте осуществления фрагмент



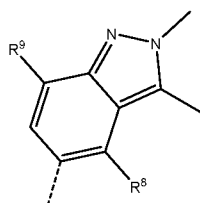
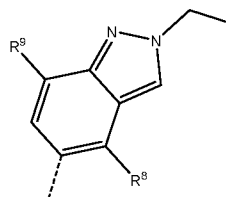
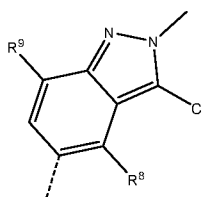
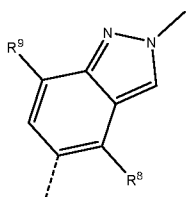
выбран из:



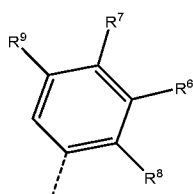
5 В одном варианте осуществления фрагмент



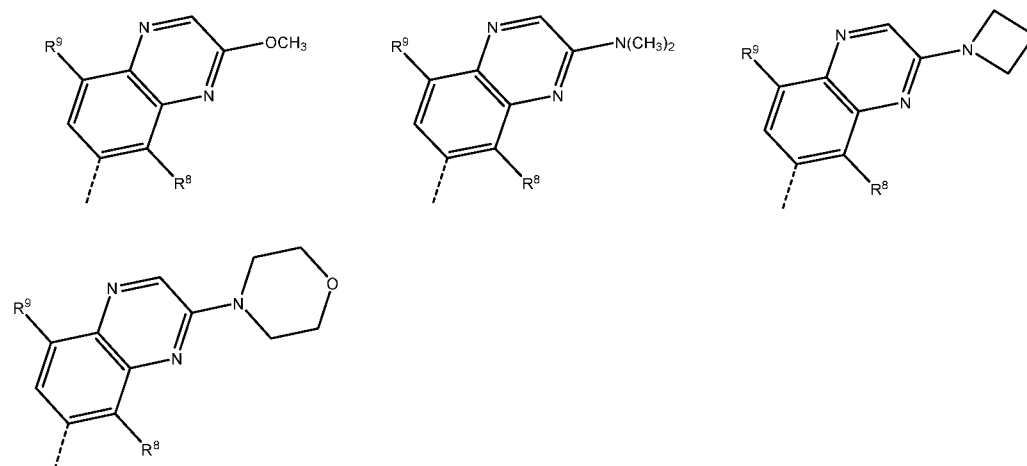
выбран из:



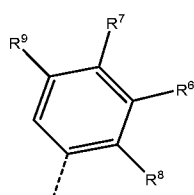
В одном варианте осуществления фрагмент



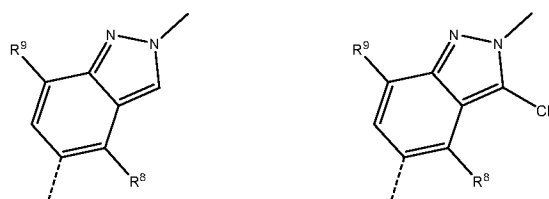
10 выбран из:



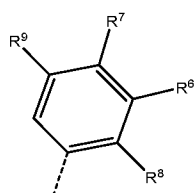
В частности, в одном варианте осуществления фрагмент



выбран из:

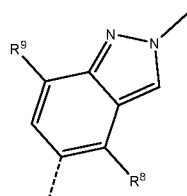


В частности, в одном варианте осуществления фрагмент

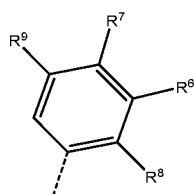


5

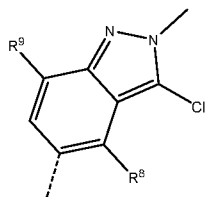
представляет собой:



В частности, в одном варианте осуществления фрагмент

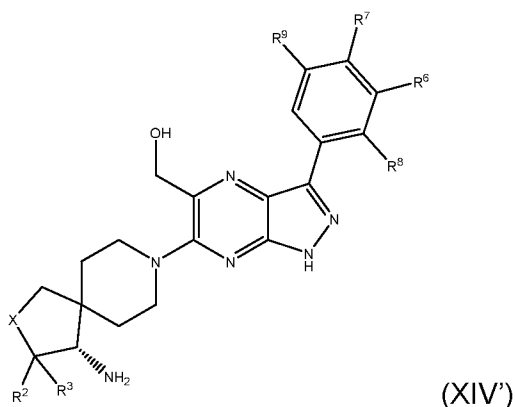


представляет собой:



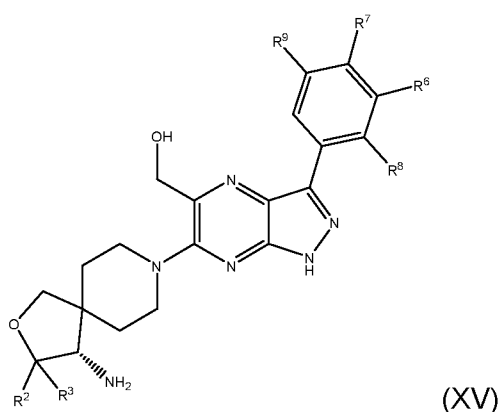
Комбинации заместителей

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XIV') или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



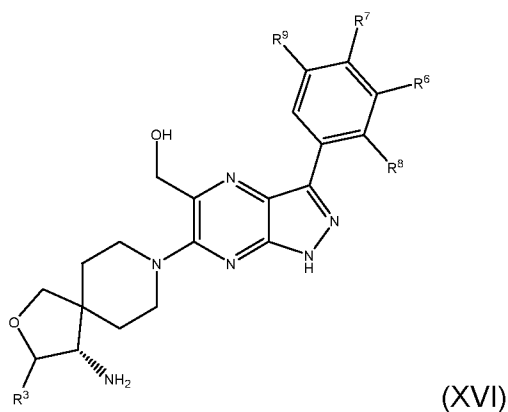
где X, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XIV') представляет собой соединение формулы (XV) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



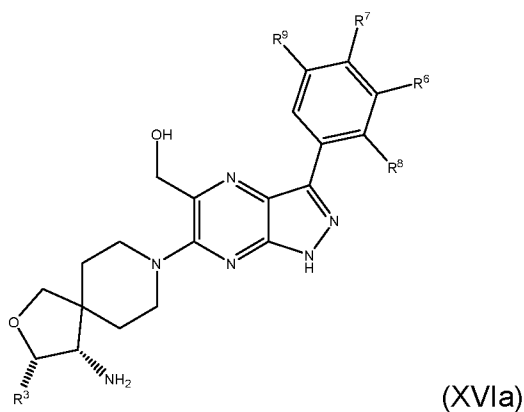
где R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XV) представляет собой соединение формулы (XVI) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



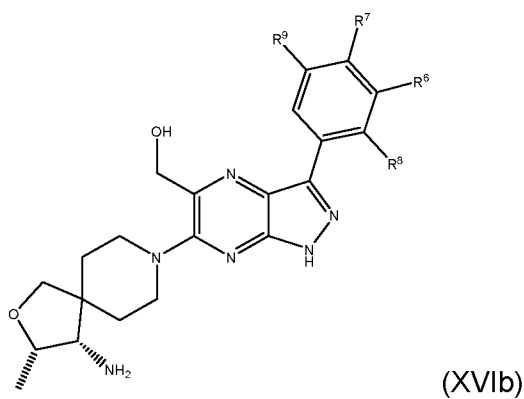
где R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, указанные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XVI) представляет собой соединение формулы (XVIa) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



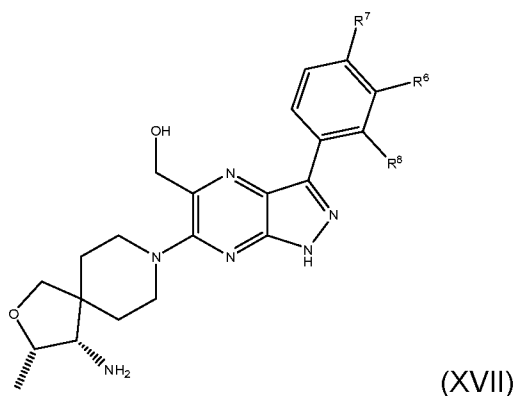
где R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, указанные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XVIa) представляет собой соединение формулы (XVIb) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



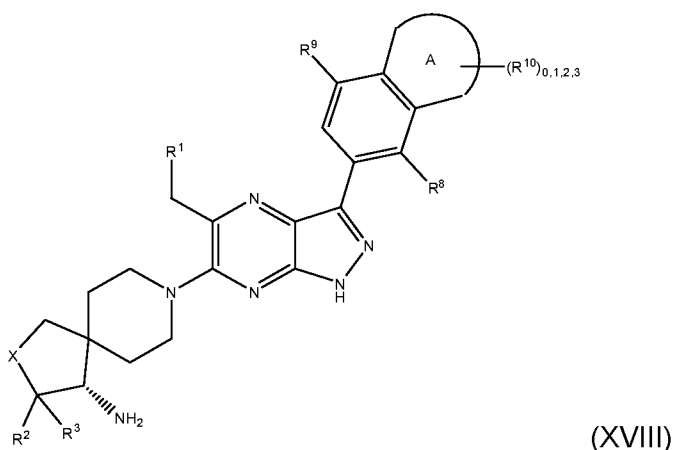
где R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, указанные в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (XVIb) представляет собой соединение формулы (XVII) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



- 5 где R^6 , R^7 и R^8 имеют значения, указанные в данном документе. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой галоген.

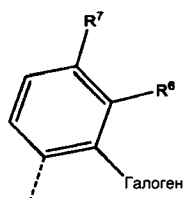
В одном варианте осуществления соединение формулы (XVII) представляет собой соединение формулы (XVIII) или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль:



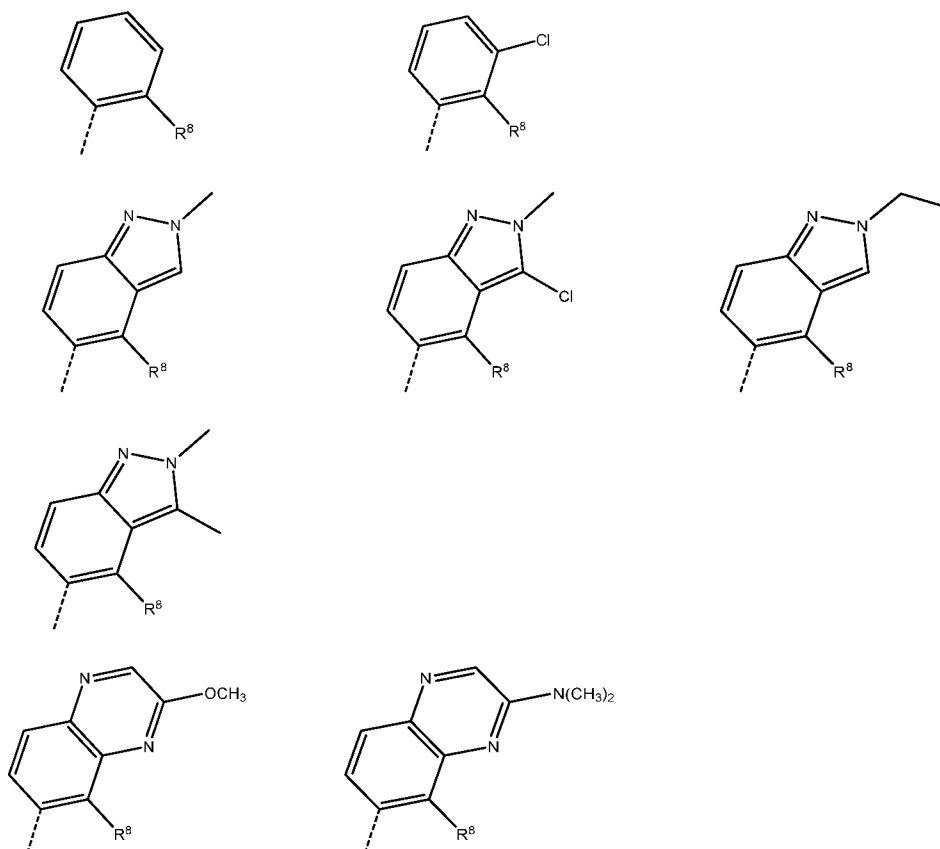
10

где R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , A и R^{10} имеют значения, определенные в данном документе.

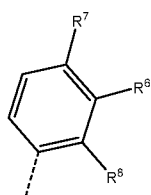
В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIII) фрагмент



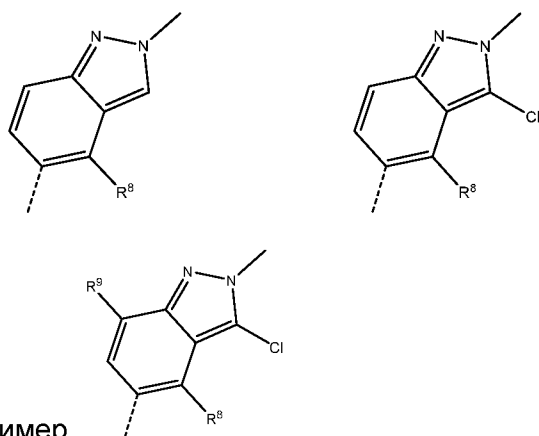
выбран из следующих, где R^8 представляет собой галоген:



В частности, в одном варианте осуществления соединения формулы (XVIII), фрагмент



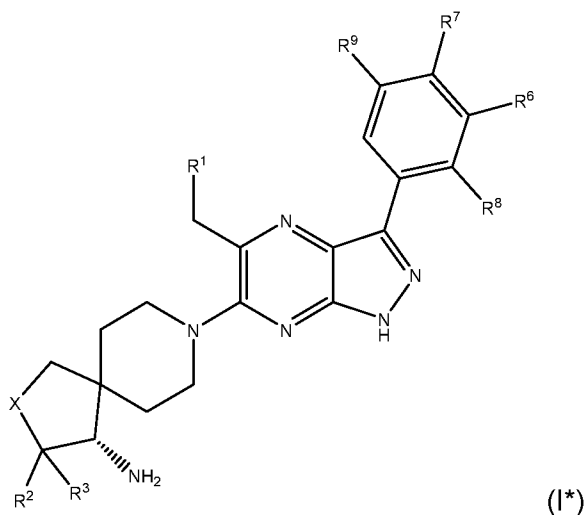
выбран из следующих, где R^8 представляет собой галоген:



например,

5 Конкретная группа соединений

В одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I*):



или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой водород или гидроксил;

R^2 представляет собой водород;

5 R^3 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил (например, $-CH_3$);

X представляет собой O или CR^4R^5 ;

при этом в тех случаях, когда X представляет собой CR^4R^5 , R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена (например, фтора) и C_{1-4} -алкила, необязательно, замещенного одним или несколькими галогенами (например, $-CF_3$);

10 R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода и галогена (например, хлора или фтора);

или R^6 и R^7 соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R^{10} ;

причем кольцо A представляет собой пятичленное или шестичленное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее один или два атома азота (например, два атома азота);

15

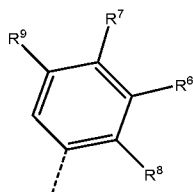
R^8 представляет собой галоген (например, хлор или фтор)

R^9 представляет собой водород;

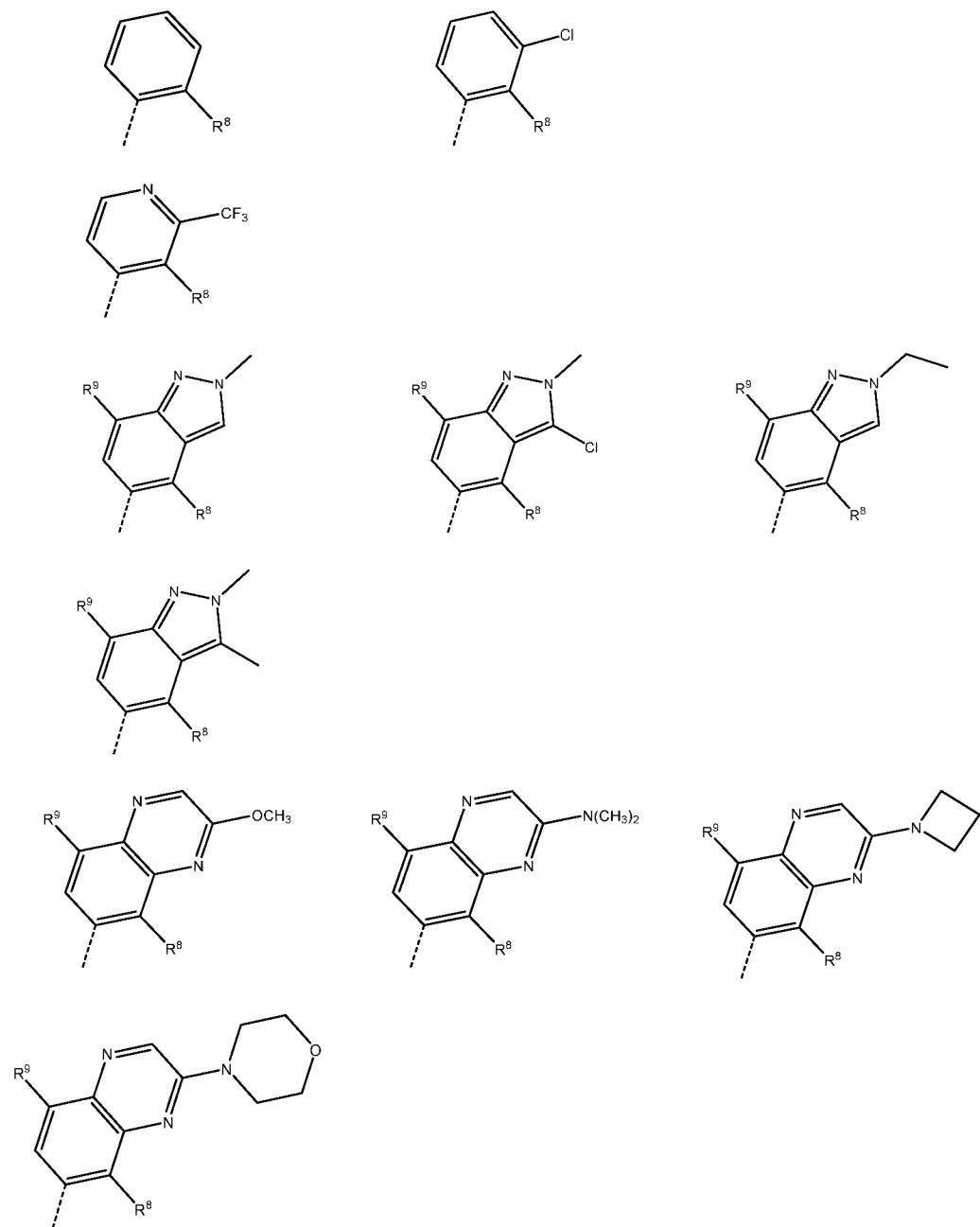
R^{10} независимо выбраны из галогена (например, хлора), C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$), ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$),

20 галогид- C_{1-4} -алкила (например, $-CF_3$) и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, при этом необязательный заместитель выбран из C_{1-4} -алкила (например, морфолинила или азетидинила).

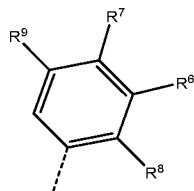
В одном варианте осуществления соединения формулы I*, фрагмент



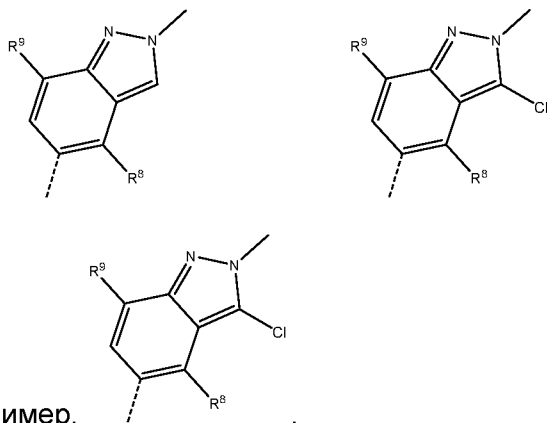
выбран из:



В частности, в одном из вариантов осуществления соединения формулы I*, фрагмент



выбран из:



например,

Конкретные соединения

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое описано в одном из Примеров 1–27, или представляет собой его таутомер, *N*-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое выбрано из следующих соединений, или их таутомеров, *N*-оксидов, фармацевтически приемлемых солей или сольватов:

{6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол;

(3*S*,4*S*)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

{6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2-хлорфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол;

{6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол; и

{6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой следующее соединение, или его таутомер, *N*-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват:

{6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой следующее соединение, или его таутомер, *N*-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват:

(3S,4S)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой следующее соединение, или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват:

{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2-хлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой следующее соединение, или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват:

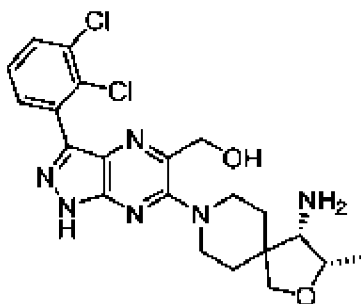
{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой следующее соединение, или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват:

{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол.

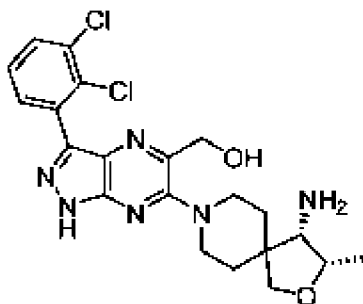
Во избежание сомнений следует понимать, что каждый общий и конкретный вариант осуществления и пример для одного заместителя могут быть объединены с каждым общим и конкретным вариантом осуществления и примером для одного или более, в частности, всех других заместителей, как определено в данном документе, и что все такие варианты охвачены данной заявкой.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, указанные в данном документе, и при этом соединение формулы (I) не является:



т.е. не является 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанолом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, указанные в данном документе, и при этом соединение формулы (I) не является:



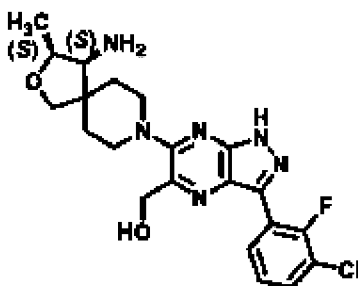
5

или его солью или таутомером

т.е. не является 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил)метанолом или его солью или таутомером.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе, и при этом соединение формулы (I) не является Примером 16 в WO2019213318.

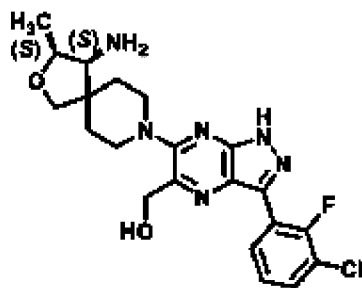
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, указанные в данном документе, и при этом соединение формулы (I) не является:



т.е. не является (6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2-фтор-3-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил)метанолом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, или сольват, или

фармацевтически приемлемую соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, указанные в данном документе, и при этом соединение формулы (I) не является:



или его солью или таутомером

т.е. не является (6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2-фтор-3-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил)метанолом или его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемую соль, где X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, указанные в данном документе, и при этом соединение формулы (I) не является Примером 19C в WO2019183364.

СОЛИ, СОЛЬВАТЫ, ТАУТОМЕРЫ, ИЗОМЕРЫ, N-ОКСИДЫ, СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ, ПРОЛЕКАРСТВА И ИЗОТОПЫ

Ссылка на соединения формулы (I), их подгруппы (например, формулы (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ib''), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), (IV''), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XIV'), (XV), (XVI), (XVIa), (XVIb), (XVII), (XVIII) и (I*)), и любой пример также включает ионные формы, соли, сольваты, изомеры (включая геометрические и стереохимические изомеры, если не указано иное), таутомеры, N-оксиды, сложные эфиры, пролекарства, изотопы и их защищенные формы, например, как описано ниже; в частности, их соли или таутомеры, или изомеры, или N-оксиды, или сольваты; и более конкретно, их соли или таутомеры, или N-оксиды, или сольваты. В одном варианте осуществления ссылка на соединения формулы (I), их подгруппы (например, формулы (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ib''), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), (IV''), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XIV'), (XV), (XVI), (XVIa), (XVIb), (XVII), (XVIII) и (I*)), и любой пример также включает их соли, таутомеры или сольваты.

Соли

Многие соединения формулы (I) могут существовать в форме солей, например, кислотно-аддитивных солей или, в некоторых случаях, солей органических и неорганических

оснований, таких как карбоксилатные, сульфонатные и фосфатные соли. Все такие соли входят в объем настоящего изобретения, и ссылки на соединения формулы (I) включают солевые формы указанных соединений.

Соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими методами, такими как методы, описанные в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Как правило, такие соли могут быть получены введением форм свободной кислоты или основания этих соединений в реакцию с подходящим основанием или кислотой в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно используют неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

Кислотно-аддитивные соли (моно- или дизамещенные соли) могут быть получены с разнообразными кислотами, как неорганическими, так и органическими. Примеры кислотно-аддитивных солей включают моно- или дизамещенные соли, образованные с кислотой, выбранной из уксусной, 2,2-дихлоруксусной, адипиновой, альгиновой, аскорбиновой (например, L-аскорбиновой), L-аспарагиновой, бензолсульфоновой, бензойной, 4-ацетамидобензойной, бутановой, (+)-камфорной, камфорсульфоновой, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновой, каприновой, капроновой, каприловой, коричной, лимонной, цикламовой, додецилсерной, этан-1,2-дисульфоновой, этансульфоновой, 2-оксиэтансульфоновой, муравьиной, фумаровой, галактаровой, гентизиновой, глюкоептоновой, D-глюконовой, глюкуроновой (например, D-глюкуроновой), глутаминовой (например, L-глутаминовой), α -оксоглутаровой, гликолевой, гиппуровой, галогеноводородных кислот (например, бромистоводородной, хлористоводородной, иодистоводородной), изетионовой, молочной (например, (+)-L-молочной, ($\pm$)-DL-молочной), лактобионовой, малеиновой, яблочной, (-)-L-яблочной, малоновой, ($\pm$)-DL-миндальной, метансульфоновой, нафталин-2-сульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, 1-окси-2-нафтойной, никотиновой, азотной, олеиновой, оротовой, щавелевой, пальмитиновой, памоевой, фосфорной, пропионовой, пировиноградной, L-пироглутаминовой, салициловой, 4-аминосалициловой, себациновой, стеариновой, янтарной, серной, дубильной, (+)-L-винной, тиоциановой, *p*-толуолсульфоновой, ундециленовой и валериановой кислот, а также ацилированные аминокислоты и катионообменные смолы.

Одна конкретная группа солей состоит из солей, образованных из уксусной, хлористоводородной, иодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изетионовой, фумаровой, бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, метансульфоновой (мезилат),

этансульфоновой, нафталинсульфоновой, валерияновой, уксусной, пропановой, бутановой, малоновой, глюкуроновой и лактобионовой кислот. Одна конкретная соль представляет собой гидрохлорид.

5 В одном варианте осуществления соединение представляет собой натриевую или мезилатную соль.

Если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может быть -COO^-), то соль может быть образована с органическим или неорганическим основанием, генерирующим подходящий катион. Примеры подходящих неорганических катионов включают, без ограничений, ионы щелочных металлов, такие как Li^+ , Na^+ и K^+ , катионы щелочноземельных металлов, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как Al^{3+} или Zn^{2+} . Примеры подходящих органических катионов включают, без ограничений, ион аммония (т.е. NH_4^+) и замещенные ионы аммония (например, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Примерами некоторых подходящих замещенных ионов аммония являются полученные из:

10 метиламина, этиламина, диэтиламина, пропиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного четвертичного аммониевого иона является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

15

20 Когда соединения формулы (I) содержат функциональную аминогруппу, такие группы могут образовывать четвертичные аммониевые соли, например, путем реакции с алкилирующим агентом в соответствии с методами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Такие четвертичные аммониевые соединения входят в объем формулы (I).

25 Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде моно- или дизамещенных солей, в зависимости от pK_a кислоты, из которой образуется соль.

Солевые формы соединений по настоящему изобретению обычно представляют собой фармацевтически приемлемые соли, и примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в Berge *et al.*, 1977, «Pharmaceutically Acceptable Salts», *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. Однако, соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, также могут быть получены как промежуточные формы, которые затем могут быть превращены в фармацевтически приемлемые соли. Такие не-фармацевтически приемлемые солевые формы, которые могут быть пригодны, например, при очистке или разделении соединений по настоящему изобретению, также составляют часть настоящего

30

35 изобретения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая раствор (например, водный раствор), содержащий соединения формулы (I) и их подгруппы и примеры, как описано в данном документе, в форме соли в концентрации более 10 мг/мл, обычно более 15 мг/мл и
5 обычно более 20 мг/мл.

N-оксиды

Соединения формулы (I), содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать N-оксиды. В данном документе ссылка на соединение формулы (I), которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид.

- 10 В тех случаях, когда соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атом азота азотсодержащей гетероциклической группы.

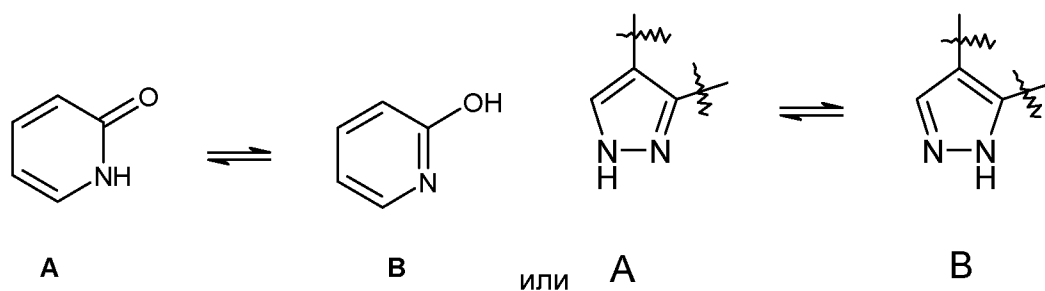
- N-оксиды могут быть получены обработкой соответствующего амина окислителем, таким
15 как перекись водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены по методике L.W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой соединение амина вводят в реакцию с м-хлорпероксибензойной кислотой (м-ХПБК), например, в инертном растворителе, таком
20 как дихлорметан.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой N-оксид, например, образующийся по атому азота в группе R⁶ или R⁷, например, N-оксид пиридина.

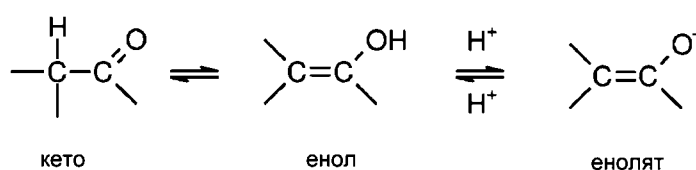
Геометрические изомеры и таутомеры

- 25 Соединения формулы (I) могут существовать в ряде различных геометрических изомерных и таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы (I) включают все такие формы. Во избежание сомнений, в случаях, когда соединение может существовать в одной из нескольких геометрических изомерных или таутомерных форм, и конкретно описана или показана только одна из них, все другие, тем не менее, охвачены формулой
30 (I).

Например, некоторые гетероарильные кольца могут существовать в двух таутомерных формах, таких как А и В, изображенные ниже. Для простоты формула может изображать одну форму, но указанная формула должна рассматриваться как охватывающая обе таутомерные формы.



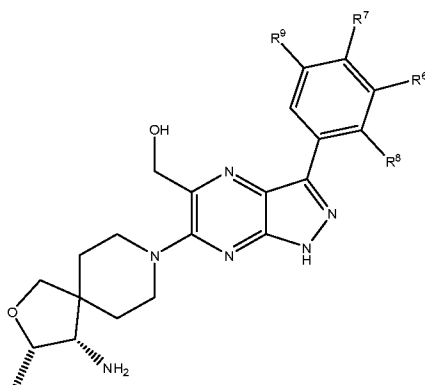
Другие примеры таутомерных форм включают, например, кето-, енольные и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (изображена ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/ендиамины, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/аци-нитро.



Стереоизомеры

Если не описано или указано иное, химическое название соединений обозначает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм.

- 10 Стереосцентры изображаются как обычно, с использованием «штриховых» или «сплошных» клиновых линий, например,



В тех случаях, когда соединение описано как смесь двух диастереоизомеров/эпимеров, конфигурация стереосцентра не указывается и представлена прямыми линиями.

- 15 Когда соединения формулы (I) содержат один или более хиральных центров и могут существовать в форме двух или более оптических изомеров, ссылки на соединения формулы (I) включают все их оптические изомерные формы (например, энантиомеры, эпимеры и диастереоизомеры) в виде либо индивидуальных оптических изомеров, либо смесей (например, рацемических или скалемических смесей), либо двух или более оптических изомеров, если из контекста не следует иное.

Оптические изомеры могут быть охарактеризованы и идентифицированы по их оптической активности (т.е. как (+)- и (-)-изомеры, или *d*- и *l*-изомеры), или они могут быть охарактеризованы с точки зрения их абсолютной стереохимии с использованием номенклатуры «R и S», разработанной Каном, Ингольдом и Прелогом, см. *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, а также см. Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Оптические изомеры могут быть разделены рядом методов, включая хиральную хроматографию (хроматография на хиральном носителе), и такие методы хорошо известны специалисту в данной области техники.

В качестве альтернативы хиральной хроматографии, оптические изомеры могут быть разделены путем образования диастереоизомерных солей с хиральными кислотами, такими как (+)-винная кислота, (-)-пироглутаминовая кислота, (-)-дитолуоил-L-винная кислота, (+)-миндальная кислота, (-)-яблочная кислота и (-)-камфорсульфоновая кислота, с разделения диастереоизомеров путем предпочтительной кристаллизации, а затем диссоциации солей с получением индивидуального энантиомера свободного основания.

Кроме того, энантиомерное разделение может быть осуществлено путем ковалентного связывания энантиомерно чистого хирального вспомогательного вещества с данным соединением и последующего проведения разделения диастереомеров с использованием обычных методов, таких как хроматография. Затем следует расщепление вышеуказанной ковалентной связи для получения соответствующего энантиомерно чистого продукта.

Когда соединения формулы (I) существуют в виде двух или более оптических изомерных форм, один энантиомер в паре энантиомеров может демонстрировать преимущества по сравнению с другим энантиомером, например, с точки зрения биологической активности.

Таким образом, при определенных обстоятельствах может быть желательно применять в качестве терапевтического агента только один из пары энантиомеров или только один из множества диастереоизомеров.

Соответственно, в настоящем изобретении предложены композиции, содержащие соединение формулы (I), имеющее один или более хиральных центров, причем по меньшей мере 55% (например, по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) соединения формулы (I) присутствует в виде одного оптического изомера (например, энантиомера или диастереоизомера). В одном общем варианте осуществления 99% или более (например, по существу все) от общего количества соединения формулы (I) может присутствовать в виде одного оптического изомера (например, энантиомера или диастереоизомера).

Соединения, содержащие двойные связи, могут иметь стереохимию E (entgegen, напротив) или Z (zusammen, вместе) относительно указанной двойной связи. Заместители в двухвалентных циклических или (частично) насыщенных радикалах могут иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Термины *цис*- и *транс*- при использовании в данном документе соответствуют номенклатуре Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867) и относятся к положению заместителей в кольцевом фрагменте.

Особый интерес представляют те соединения формулы (I), которые являются стереохимически чистыми. Когда соединение формулы (I) обозначено, например, как R, это означает, что соединение по существу не содержит S-изомера. Если соединение формулы (I) обозначено, например, как E, это означает, что соединение по существу не содержит Z-изомера. Термины *цис*, *транс*, R, S, E и Z хорошо известны специалисту в данной области техники.

Изотопные варианты

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, то есть соединения формулы (I), в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H (D) и ^3H (T), углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , иода, такие как ^{123}I , ^{125}I и ^{131}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно-меченые соединения формулы (I), например, включающие радиоактивный изотоп, пригодны для использования в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Соединения формулы (I) могут также иметь ценные диагностические свойства в том смысле, что их можно использовать для обнаружения или определения образования комплекса между меченым соединением и другими молекулами, пептидами, белками, ферментами или рецепторами. Методы обнаружения или определения могут использовать соединения, которые помечены метящими агентами, такими как радиоизотопы, ферменты, флуоресцентные вещества, светящиеся вещества (например, люминол, производные люминола, люциферин, экворин и люцифераза) и т.д. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H (T), и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно пригодными для этой цели ввиду простоты их включения и готовых средств обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H (D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или потребностью в более низких дозировках, и поэтому может применяться в некоторых обстоятельствах.

В частности, каждая ссылка на водород в данной заявке должна интерпретироваться таким образом, чтобы охватывать ^1H и ^2H , независимо от того, определено ли присутствие водорода явным образом или неявно, для заполнения валентностей соответствующего атома (в частности, углерода).

Замена излучающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть пригодна в исследованиях по изучению занятости мишени методом позитронно-эмиссионной томографии (PET).

Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в прилагаемых примерах и методах получения, с использованием подходящих изотопно-меченых реагентов вместо немеченого ранее использовавшегося реагента.

Сложные эфиры

Сложные эфиры, такие как сложные эфиры карбоновых кислот, ацилокси-эфиры и эфиры фосфорной кислоты соединений формулы (I), несущих карбоксильную группу или гидроксильную группу, также охвачены формулой (I). Примерами сложных эфиров являются соединения, содержащие группу $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой сложноэфирный заместитель, например, C_{1-7} -алкильную группу, C_{3-12} гетероциклическую группу или C_{5-12} арильную группу, обычно, C_{1-6} -алкильную группу. Конкретные примеры сложноэфирных групп включают, без ограничений, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Примеры ацилокси-групп (обращенный сложный эфир) представлены $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, где R представляет собой ацилокси-заместитель, например, C_{1-6} -алкильную группу, C_{3-12} гетероциклическую группу или C_{5-12} арильную группу, обычно, C_{1-6} -алкильную группу. Конкретные примеры ацилоксигрупп включают, без ограничений, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ (ацетокси), $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ и $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$. Примерами сложных фосфатных эфиров являются полученные из фосфорной кислоты.

В одном варианте осуществления изобретения формула (I) охватывает сложные эфиры соединений формулы (I), несущих карбоксильную группу или гидроксильную группу. В другом варианте осуществления изобретения формула (I) не охватывает сложные эфиры соединений формулы (I), несущих карбоксильную группу или гидроксильную группу.

Сольваты и кристаллические формы

Формула (I) также охватывает любые полиморфные формы соединений и сольваты, такие как гидраты, алкоголяты и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты, например, с
5 водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями. Используемый в
данном документе термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединений по
настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Такая
физическая ассоциация включает различные степени ионной и ковалентной связи,
включая водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен,
10 например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую
решетку кристаллического твердого вещества. Предполагается, что термин «сольват»
охватывает как растворенную фазу, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие
примеры подходящих сольватов включают соединения по настоящему изобретению в
сочетании с водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, ДМСО, этилацетатом,
15 уксусной кислотой или этаноламином и т.п. Соединения по настоящему изобретению
могут оказывать свое биологическое действие, находясь в растворе.

Сольваты хорошо известны в фармацевтической химии. Они могут быть важны для
методов получения вещества (например, в связи с их очисткой), хранения вещества
(например, его стабильностью) и простоты обращения с веществом, и часто образуются
20 на стадиях выделения или очистки химического синтеза. Специалист в данной области
может определить с помощью стандартных и давно используемых методов, образовался
ли гидрат или другой сольват в условиях выделения или очистки, используемых для
получения данного соединения. Примеры таких методов включают
термогравиметрический анализ (ТГА), дифференциальную сканирующую калориметрию
25 (ДСК), рентгеновскую кристаллографию (например, рентгеновскую кристаллографию
монокристаллов или рентгеновскую порошковую дифракцию) и твердотельный ЯМР
(ТТЯМР, также известный как ЯМР с вращением под магическим углом или MAS-ЯМР).
Такие методы являются такой же частью стандартного аналитического инструментария
опытного химика, как ЯМР, ИК, ВЭЖХ и МС.

30 Альтернативно, специалист в данной области может целенаправленно сформировать
сольват, используя условия кристаллизации, которые включают количество
растворителя, необходимое для конкретного сольвата. После этого стандартные методы,
описанные в данном документе, могут быть использованы для установления того,
образовались ли сольваты.

35 Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь одну или более
полиморфных или аморфных кристаллических форм и, как таковые, предназначены для
включения в объем настоящего изобретения.

Комплексы

- Формула (I) также охватывает комплексы (например, комплексы включения или клатраты с такими соединениями, как циклодекстрины, или комплексы с металлами) данных соединений. Комплексы включения, клатраты и комплексы металлов могут быть
- 5 получены методами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Пролекарства

- Формула (I) также охватывает любые пролекарства соединений формулы (I). Под «пролекарствами» подразумевается, например, любое соединение, которое *in vivo* превращается в биологически активное соединение формулы (I).
- 10 Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения (например, физиологически приемлемый метаболически лабильный сложный эфир). В процессе метаболизма сложноэфирная группа ($-C(=O)OR$) расщепляется с образованием активного лекарственного средства. Такие сложные эфиры могут быть
- 15 получены путем эстерификации, например, любой из карбоксильных групп ($-C(=O)OH$) в исходном соединении, при необходимости, с предварительной защитой любых других реакционноспособных групп, присутствующих в исходном соединении, с последующим снятием защиты, при необходимости.

Примеры таких метаболически лабильных сложных эфиров включают эфиры формулы $-C(=O)OR$, где R представляет собой:

- 20 C_{1-7} -алкил (например, -Me, -Et, -n-Pr, -iPr, -n-Bu, -втор-Bu, -iBu, -трет-Bu); C_{1-7} аминоксил (например, аминоксил; 2-(N,N-диэтиламино)этил; 2-(4-морфолино)этил); и ацилокси- C_{1-7} -алкил (например, ацилоксиметил; ацилоксиэтил; пивалоилоксиметил; ацетоксиметил; 1-ацетоксиэтил; 1-(1-метокси-1-метил)этилкарбонилоксиэтил; 1-(бензоилокси)этил; изопропоксикарбонилоксиметил; 1-изопропоксикарбонилоксиэтил;
- 25 циклогексилкарбонилоксиметил; 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтил; циклогексилоксикарбонилоксиметил; 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтил; (4-оксанилокси)карбонилоксиметил; 1-(4-оксанилокси)карбонилоксиэтил; (4-оксанил)карбонилоксиметил; и 1-(4-тетрагидропиранил)карбонилоксиэтил).

- Кроме того, некоторые пролекарства активируются ферментативно с образованием
- 30 активного соединения или соединения, которое при дальнейшей химической реакции дает активное соединение (например, как в антиген-направленной ферментной пролекарственной терапии (ADEPT), ген-направленной ферментной пролекарственной терапии (GDEPT) и лиганд-направленной ферментной пролекарственной терапии (LIDEPT) и т.д.). Например, пролекарство может представлять собой производное сахара
- 35 или другой гликозидный конъюгат или может быть производным сложного эфира

аминокислоты. В одном варианте осуществления формула (I) не включает в свой объем пролекарства соединений формулы (I).

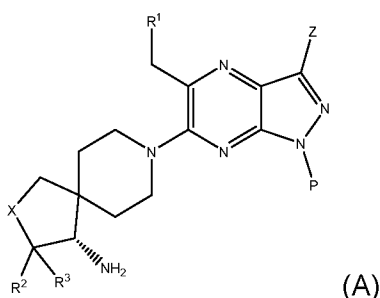
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I)

В этом разделе, как и во всех других разделах данной заявки, если из контекста не следует иное, ссылки на формулу (I) также включают все другие подформулы (например, формулы (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ib''), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), (IV''), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XIV'), (XV), (XVI), (XVIa), (XVIb), (XVII), (XVIII) и (I*)) и их примеры, как определено в данном документе, если из контекста не следует иное.

- 10 Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии с методами синтеза, хорошо известными специалисту в данной области техники.

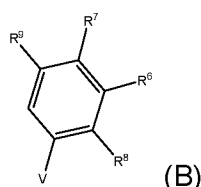
Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) или его таутомера, стереоизомера, *N*-оксида, фармацевтически приемлемой соли или сольвата, который включает:

- 15 (а) сочетание соединения формулы (A) или его защищенного производного:



где X, R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и Z представляет собой металлсодержащий остаток (такой как галогенид цинка, например, хлорид цинка) или уходящую группу (такую как галоген, например, иод или бром),

- 20 с соединением формулы (B) или его защищенным вариантом

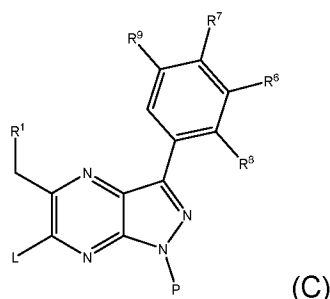


где R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и V представляет собой содержащий металл или металлоид остаток (такой как бороновая кислота, пинаколборонат, галогенид магния или галогенид цинка, например, бороновая кислота, пинаколборонат) или уходящую группу, такую как галоген,

- 25

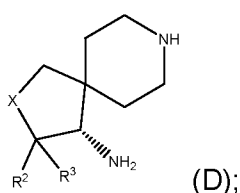
с последующей реакцией снятия защиты, подходящей для удаления защитных групп; и/или

(b) сочетание соединения формулы (C) или его защищенного производного:



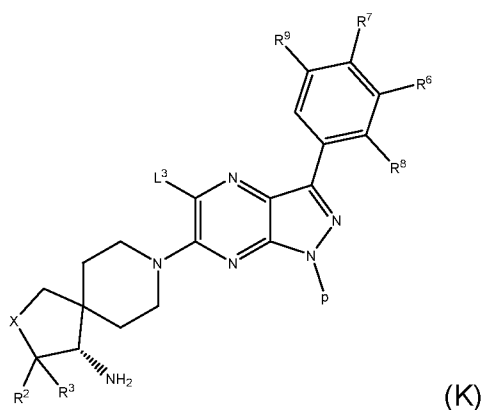
5 где R¹, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, L представляет собой уходящую группу (такую как хлорид),

с соединением формулы (D) или его защищенным производным, где X, R² и R³ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I);



и/или

(c) введение в реакцию соединения формулы (K) или его защищенного производного

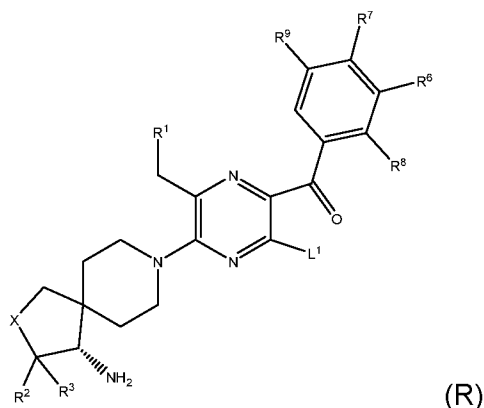


15 где X, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные в данном документе для соединения формулы (I), P представляет собой защитную группу амина (например, 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM), N,N-диметилсульфамоил или водород, L³ представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, бром) либо:

(i) с металлоорганическими соединениями формулы CH_3M , где M представляет собой металл (например, $\text{CH}_3\text{-Zn-Hal}$, где Hal представляет собой галоген, например, хлорид, бромид или иодид) в присутствии металлического катализатора (такого как (1,3-диизопропилимидазол-2-илиден)-(3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид) с получением соединения формулы (I), где R^1 представляет собой H; либо

(ii) с алкилборонатом (таким как (2-триметилсилил)этоксиметилтрифторборат калия) в присутствии фоторедокс катализатора (такого как $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$), металлического катализатора (такого как комплекс простого диметилового эфира этиленгликоля с хлоридом никеля(II), лиганда (такого как 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил), основания (такого как дикалийфосфат) и источника света (такого как синий светодиод), с получением соединения формулы (I), где R^1 представляет собой OH; и/или

(d) циклизацию соединения формулы (R) или его защищенных производных;



где X, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и L^1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, с использованием гидразина или защищенного производного гидразина; и/или

в каждом случае, необязательно, с последующей стадией снятия защиты; или

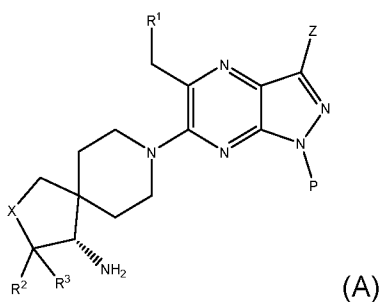
(e) снятие защиты с защищенного производного соединения формулы (I); и/или

(f) взаимопревращение соединения формулы (I) или его защищенного производного в другое соединение формулы (I) или его защищенное производное; и/или

(g) необязательно, образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

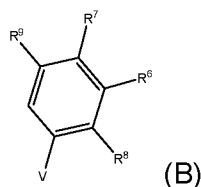
В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (I) или его таутомера, стереоизомера, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает:

(a) сочетание соединения формулы (A) или его защищенного производного:



где X, R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и P представляет собой защитную группу (такую как 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM, или ТГП) или представляет собой водород, и Z представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, иод или бром),

с соединением формулы (B) или его защищенным вариантом



где R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и V представляет собой содержащий металл или металлоид остаток (такой как бороновая кислота, пинаколборонат, галогенид магния или галогенид цинка, например, бороновая кислота, пинаколборонат) или уходящую группу, такую как галоген, и/или

(b) снятие защиты с защищенного производного соединения формулы (I); и/или

(c) взаимопревращение соединения формулы (I) или его защищенного производного в другое соединение формулы (I) или его защищенное производное; и/или

(d) необязательно, образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

Препаративные методы (a), (b), (c) и (d)

Соединения формулы (B) либо коммерчески доступны, либо их получают с использованием способов, аналогичных описанным в примерах.

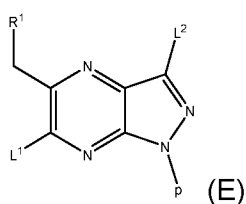
Способ (a) обычно включает введение в реакцию соединения формулы (A) с соединением формулы (B) в подходящем растворителе, подходящем основании и подходящем катализаторе при подходящей температуре. Примерами подходящих оснований являются карбонат калия или фосфат калия. Примером подходящих катализаторов является [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид.

Примерами подходящих растворителей являются 1,2-диметоксиэтан или тетрагидрофуран.

Когда Z представляет собой металлсодержащий остаток, такой как галогенид цинка, данный способ обычно включает введение в реакцию соединения формулы (A) с соединением формулы (B), где V представляет собой уходящую группу, такую как галоген. Обычно соединения формулы (A), где Z представляет собой уходящую группу, такую как галоген, растворенные в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, обрабатывают реагентом, таким как раствор комплекса изопропилмагнийхлорида и хлорида лития в течение подходящего времени, такого как 35 минут, для полного протекания металлирования. Вновь образованные магнийорганические соединения обрабатывают подходящей солью металла, такой как хлорид цинка, для проведения трансметаллирования, и необязательно перемешивают в течение подходящего времени, такого как 10 мин, затем дают нагреться до подходящей температуры, такой как комнатная температура, в течение некоторого периода времени, такого как 40 мин. Полученный гетероарилцинковый реагент используют непосредственно в реакции кросс-сочетания с соединением формулы (B) с использованием подходящего катализатора, такого как метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)-(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (SPhos G4 palladacycle) при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в течение подходящего времени, такого как 18 ч.

Соединения формулы (D) или их защищенные производные получают из коммерчески доступных исходных материалов, приготовленных описанными в литературе методиками или с использованием методов, указанных в примерах, приведенных в данной заявке, или аналогичных методов.

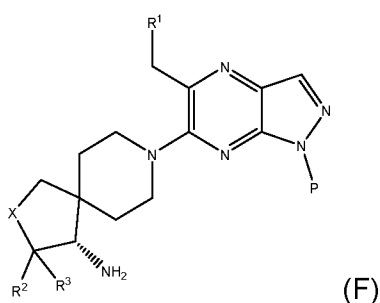
Соединения формулы (C) или их защищенные производные, в частности, в которых R¹ представляет собой водород, могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (E):



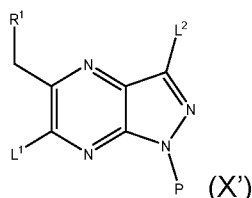
где P представляет собой подходящую аминозащитную группу (такую как 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM), или является водородом, и L¹ и L² независимо представляют собой уходящие группы (такие как галогенид, например, хлор, бром или иод), с соединением формулы (B) или его защищенным производным, используя метод, аналогичный способу (a).

Соединения формулы (E) получают из коммерчески доступных исходных материалов, готовят в соответствии с литературными методиками или с использованием методов, указанных в примерах, описанных в данном патенте, или аналогичных методов.

- 5 Соединения формулы (A) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (E), где R^1 представляет собой H, с соединением формулы (D) или его защищенным производным, с использованием подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид или *N*-метил-2-пирролидинон, при подходящей температуре, такой как от 80 до 150 °C.
- 10 Соединения формулы (A) или их защищенные производные могут быть получены из соединений формулы (F) или их защищенных производных



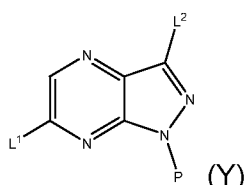
- где X, R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I), и P представляет собой подходящую аминозащитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или является водородом,
- 15 путем введения подходящей уходящей группы Z, такой как галоген, например, с использованием подходящего галогенирующего реагента (такого как *N*-иодсукцинимид), с последующей необязательной стадией защиты для введения аминозащитной группы P (такой как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM).
- 20 Соединения формулы (A) или их защищенные производные, в частности, в которых R^1 представляет собой H или -OH, могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (X') или его защищенного производного:



- где R^1 представляет собой водород или гидроксил, P представляет защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или является водородом, и L^1 и L^2 независимо представляют собой уходящие группы (такие
- 25

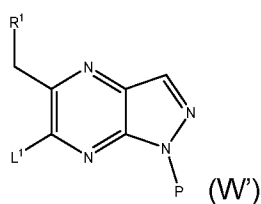
как галогенид, например, хлор, бром или иод), с соединением формулы (D) или его защищенным производным.

Соединения формулы (X'), в частности, в которых R¹ представляет собой OH, или их защищенные производные, могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (Y) или его защищенного производного:



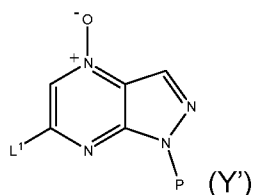
где P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и L¹ и L² независимо представляют собой уходящие группы (такие как галогенид, например, хлор, бром или иод), с метанолом в присутствии фоторедокс-катализатора (такого как 2,4,5,6-тетра-(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрил), пероксидного реагента, такого как раствор трет-бутилперацетата, кислоты (такой как ТФУК) и источника света (такого как синий светодиод) в растворителе, таком как ДМСО. Альтернативно, реакция может быть проведена с избытком спирта, такого как метанол, в присутствии соли металла, такой как нитрат серебра(II), окислителя, такого как персульфат аммония, кислоты (такой как ТФУК), в растворителе, таком как ДМСО или вода, и с источником тепла (30-150 °C).

Альтернативно, соединения формулы (X') или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (W') или его защищенного производного:



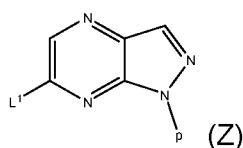
где P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и L¹ представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, иод или бром), с подходящим галогенирующим агентом (таким как N-бромсукцинимид или N-иодсукцинимид) для введения уходящей группы, такой как галоген (например, бром или иод).

Соединения формулы (W') или их защищенные производные, в частности, в которых R¹ представляет собой водород, могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (Y') или его защищенного производного:



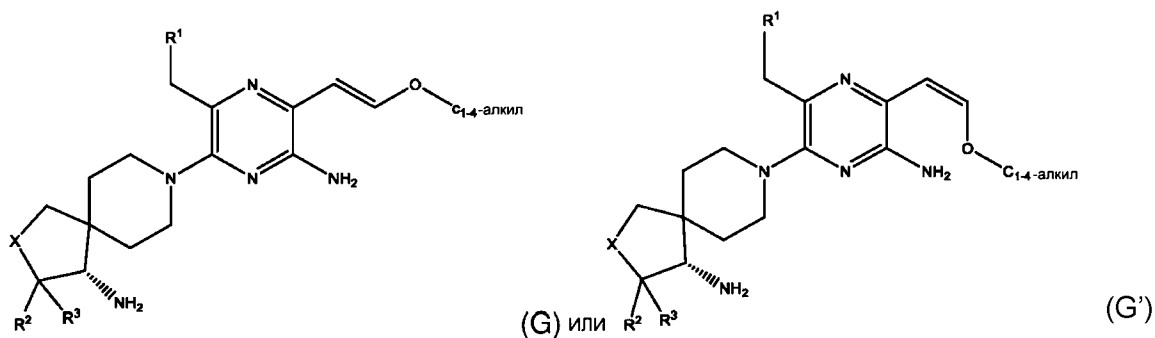
где Р представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и L¹ представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, иод или бром), с
5 металлоорганическим остатком (таким как магнийорганические соединения, например, метилмагния хлорид).

Соединения формулы (Y') или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (Z) или его защищенного производного:



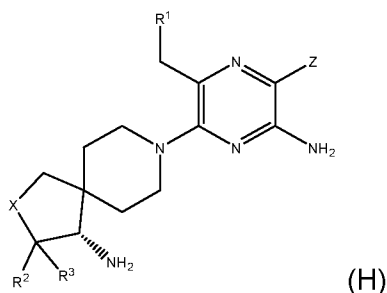
10 где Р представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и L¹ представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, иод или бром), с окислителем (таким как перокислотный реагент, например, трифторперуксусная кислота).

Соединения формулы (F) или их защищенные производные могут быть получены путем
15 проведения реакции соединения формулы (G) или (G'), или смесей (G) и (G'), и их защищенных производных,



где X, R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I),
20 путем внутримолекулярной циклизации простого алкоксивинилового эфира и амина с использованием подходящей кислоты (такой как ТФУК). В таких условиях также может быть удалена одна или несколько защитных групп и, следовательно, за стадией циклизации может, необязательно, следовать стадия повторной защиты, например, с использованием ди-*трет*-бутилдикарбоната для получения производного N-Вос.

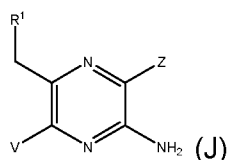
Соединения формулы (G) и (G') или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (H) или его защищенного производного,



где X, R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I),
5 причем Z представляет собой уходящую группу (такую как галоген),

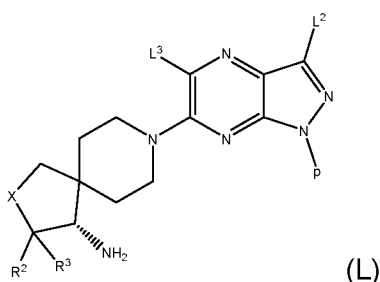
с алкоксивиниловым производным, таким как сложный пинаколовый эфир (E)-1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты, посредством катализа металлом (например, с использованием ацетата палладия и подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, т.е. Sphos, и основания, такого как фосфат калия). Реакция может протекать в подходящем растворителе или комбинации растворителей, таких как ацетонитрил и вода, и при подходящей температуре, такой как 70 °C.

Соединения формулы (H) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (J):



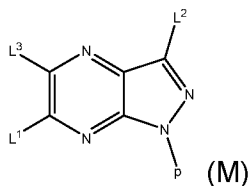
с соединением формулы (D) или его защищенным производным, где Z представляет собой уходящую группу (такую как галоген), и V представляет собой уходящую группу (такую как галоген), с подходящим основанием (таким как N,N-диизопропилэтиламин) в подходящем растворителе ((таким как N-метил-2-пирролидон) при подходящей температуре (такой как 120 °C).

Соединения формулы (K) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (L) или его защищенного производного:



где X , R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I), P представляет собой аминозащитную группу (такую как 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM), N,N -диметилсульфамоил или водород, L^2 представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, иодид), L^3 представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, бромид), с соединением формулы (B), используя методики, такие как изложенные для (a).

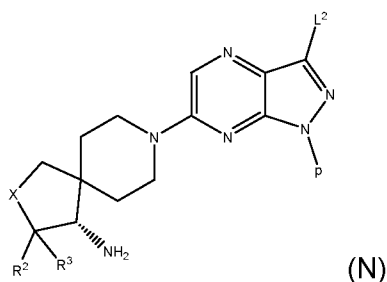
Соединения формулы (L) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (M):



где P представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM) или N,N -диметилсульфамоил, L^1 представляет собой уходящую группу, такую как хлорид, L^2 представляет собой уходящую группу, такую как иодид, и L^3 представляет собой уходящую группу, такую как бромид, с соединением формулы (D) с использованием методик, такие как изложенные для (b).

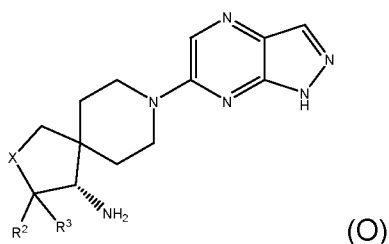
Соединения формулы (M) или их защищенные производные могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов, приготовлены в соответствии с описанными в литературе методиками или с использованием методов, указанных в примерах, описанных в данном патенте, или аналогичных методов.

Альтернативно, соединения формулы (L) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (N) или его защищенного производного:



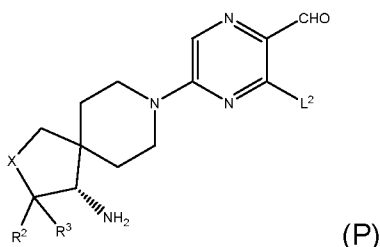
где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), P представляет собой аминозащитную группу (такую как 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, с подходящим галогенирующим агентом (таким как N -бромсукцинимид или N -иодсукцинимид) для введения уходящей группы, такой как галоген (например, бром или иод).

Соединения формулы (N) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (O) или его защищенных производных:



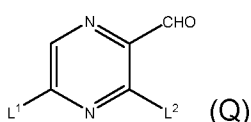
5 где R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I), с подходящим галогенирующим агентом, таким как *N*- иодсукцинимид, для введения уходящей группы, такой как галоген, в подходящих условиях для введения защитной группы.

Соединения формулы (O) или их защищенные производные, где X представляет собой азот, могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (P):



10 где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), L^2 представляет собой уходящую группу, такую как хлорид, с подходящим производным гидразина, таким как гидразингидрат.

Соединения формулы (P) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (Q):

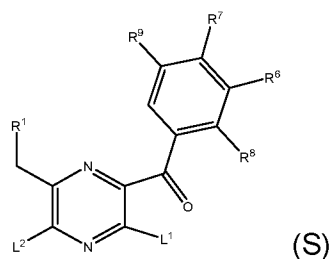


15 с соединением формулы (D) или его защищенным производным, где L^1 и L^2 представляют собой уходящие группы, такие как хлорид.

Соединения формулы (Q) или их защищенные производные получают из коммерчески доступных исходных материалов или готовят по описанным в литературе методикам или с использованием методов, указанных в примерах, описанных в данном патенте, или аналогичных методов.

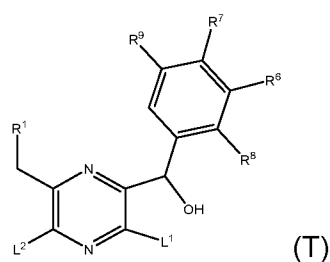
20

Соединения формулы (R) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (S) или его защищенного производного:



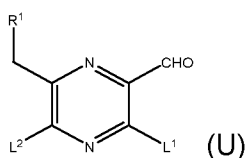
где R^1 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и L^1 и L^2 оба представляют собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, с соединением формулы (D).

- 5 Соединения формулы (S) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (T) или его защищенного производного:



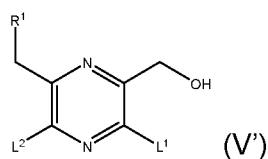
где R^1 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и L^1 и L^2 оба представляют собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, с подходящим окисляющим реагентом, таким как оксид марганца(IV).

- 10 Соединения формулы (T) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (U) или его защищенного производного:



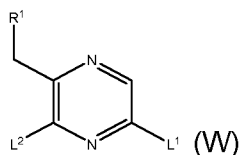
где R^1 имеет значения, определенные выше для соединений формулы (I), и L^1 и L^2 оба представляют собой подходящие уходящие группы, такие как галоген, с соединением формулы (B), где V представляет собой содержащий металл или металлоид остаток (такой как галогенид магния).

- 15 Соединения формулы (U) или их защищенные производные могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (V') или его защищенного производного:



где R¹ имеет значения, определенные выше для соединений формулы (I), и L¹ и L² оба представляют собой подходящие уходящие группы, такие как галоген, с подходящим окисляющим реагентом, таким как периодинан Десса-Мартина.

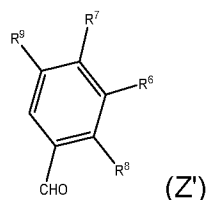
Соединения формулы (V) или их защищенные производные могут быть получены путем
5 проведения реакции соединения формулы (W) или его защищенного производного:



где R¹ имеет значения, определенные выше для соединений формулы (I), и L¹ и L² оба представляют собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, со спиртом, таким как метанол, в присутствии фоторедокс-катализатора (такого как 2,4,5,6-тетра-(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрил), окислительного реагента, такого как раствор *трет*-бутилперацетата, кислоты (такой как ТФУК) и источника света (такого как синий светодиод), в растворителе, таком как ДМСО.

Соединения формулы (W) или их защищенные производные получают из коммерчески доступных исходных материалов или готовят в соответствии с описанными в литературе методиками, или с использованием методов, указанных в примерах, описанных в данном патенте, или аналогичных методов.

Соединения формулы (T) или их защищенные производные также могут быть получены путем проведения реакции соединения формулы (Z') или его защищенного производного:



где R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), с соединением формулы (W). Указанный способ обычно включает проведение реакции соединения формулы (W) с таким реагентом, как раствор комплекса хлорида лития с 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагнийхлорида, в течение подходящего времени, такого как 2,5 ч, для полного прохождения металлирования. Вновь образованные
25 магнийорганические соединения обрабатывают соединением формулы (Z') и позволяют им нагреться, например, до комнатной температуры, и перемешивают в течение подходящего времени, такого как 18 ч.

Соединения формулы (Z') или их защищенные производные получают с использованием способов, указанных в примерах, описанных в данном патенте, или аналогичных
30 способов.

Снятие защиты с защищенного производного соединения формулы (I)

Способ (е) обычно включает любую подходящую реакцию снятия защиты, условия которой будут зависеть от природы защитной группы.

- Когда защитная группа Р представляет собой SEM, такая реакция снятия защиты будет
- 5 обычно включать использование подходящей кислоты в подходящем растворителе, с последующим удалением гидроксиметильного аддукта, образующегося во время кислотного снятия защитной группы SEM, с помощью этилендиамина. Например, подходящая кислота может включать трифторуксусную кислоту или хлористый водород, а подходящий растворитель может включать дихлорметан, ДМФА или метанол.
- 10 Необязательно, может быть использована смесь растворителей, например, воды и метанола. Вторая стадия включает концентрирование под вакуумом с последующим растворением неочищенного материала в подходящем растворителе, таком как метанол, и обработкой подходящим поглощающим реагентом, таким как этилендиамин, в подходящем растворителе, таком как метанол.
- 15 Когда защитная группа представляет собой *N,N*-диметилсульфамонийную группу (SO_2NMe_2), можно использовать более сильную кислоту, такую как трифторметансульфоновая кислота, при подходящей температуре.

- Когда $\text{R}^1 = \text{OH}$ и защитная группа Р представляет собой SEM, для такой реакции снятия защиты обычно будет использоваться подходящая кислота (например,
- 20 метансульфоновая кислота или ТФУК) в подходящем растворителе (например, ДХМ, с водой или без нее) с последующим удалением гидроксиметильного аддукта, образующегося во время кислотного снятия защитной группы SEM, этилендиамином или аммиаком в подходящем растворителе (например, ДХМ, CHCl_3 , изопропиловом спирте (IPA), MeOH, воде или их смесях). Например, реакция снятия защиты включает
- 25 использование метансульфоновой кислоты в смеси ДХМ/вода при комнатной температуре, а вторая стадия включает обработку сырого продукта этилендиамином и/или аммиаком в смеси ДХМ и воды.

- Когда $\text{R}^1 = \text{H}$ и защитная группа Р представляет собой ТГП, такая реакция снятия защиты обычно будет включать использование подходящей кислоты (например, HCl) в
- 30 подходящем растворителе (например, диоксане, MeOH) при температуре от комнатной (RT) до 40 °C.

В других случаях, когда $\text{R}^1 = \text{H}$ и соединение защищено только Вос, такая реакция снятия защиты обычно будет включать использование подходящей кислоты (например, ТФУК или HCl) в подходящем растворителе (ДХМ, MeOH, диоксан).

- 35 Снятие защиты может быть осуществлено в соответствии с методиками, описанными в данном документе как общие способы получения соединений формулы (I), Методы 1-5.

Образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I)

- Образование соли может быть осуществлено путем обработки соединения формулы (I) в форме свободного основания, растворенного в подходящем растворителе, стехиометрическим количеством или избытком фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислоты, затем выделением полученной в результате соли методами, хорошо известными в данной области, например, выпариванием растворителя или кристаллизацией.

Общие положения

- Если необходимо, после или перед реакциями, ранее описанными в способах (a), (b) и (c), проводят одну или несколько реакций, известных специалистам в данной области техники, которые выполняются в соответствующем порядке для осуществления требуемых замещений, определенных выше, чтобы получить другие соединения формулы (I). Неограничивающие примеры таких реакций, условия которых можно найти в литературе, включают:
- 15 защиту реакционноспособных функциональных групп,
снятие защиты с реакционноспособных функциональных групп,
галогенирование,
дегалогенирование,
деалкилирование,
 - 20 алкилирование и арилирование амина, анилина, спирта и фенола,
реакцию Мицунобу с гидроксильными группами,
реакции циклоприсоединения с соответствующими группами,
восстановление нитрогрупп, сложных эфиров, циано, альдегидов,
катализируемые переходными металлами реакции сочетания,
 - 25 ацилирование,
сульфонилирование/введение сульфонильных групп,
омыление/гидролиз сложноэфирных групп,
амидирование или переэтерификация сложноэфирных групп,
эстерификация или амидирование карбоксильных групп,
 - 30 обмен галогена,
нуклеофильное замещение амином, тиолом или спиртом,
восстановительное аминирование,
образование оксима с карбонильными и гидроксиламиновыми группами,
S-окисление,
 - 35 N-окисление и
образование солей.

Специалистам в данной области хорошо известен широкий спектр взаимных превращений функциональных групп для конверсии соединения-предшественника в соединение формулы I, которые описаны в книге «*Advanced Organic Chemistry*» Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992. Например, возможные катализируемые металлами реакции введения функциональных групп, такие как с использованием оловоорганических реагентов (реакция Стилле), реагентов Гриньяра, и реакции с азотсодержащими нуклеофилами, описаны в «*Palladium Reagents and Catalysts*» [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] и *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* [том 1, под редакцией Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

10 Защитные группы

Во многих из реакций, описанных выше, может требоваться защита одной или нескольких групп для предотвращения протекания реакции в нежелательном положении в молекуле. Примеры защитных групп и способы защиты и снятия защиты с функциональных групп приведены в *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Гидроксильная группа может быть защищена, например, с помощью простого эфира (-OR) или сложного эфира (-OC(=O)R), например, в виде: простого т-бутилового эфира; простого тетрагидропиранилового (ТГП) эфира; простого бензилового, бензгидрилового (дифенилметилового) или тритилового (трифенилметилового) эфира; простого триметилсилилового или трет-бутилдиметилсилилового эфира; или сложного ацетилового эфира (-OC(=O)CH₃).

Альдегидная или кетогруппа может быть защищена, например, в виде ацеталя (R-CH(OR)₂) или кеталя (R₂C(OR)₂), соответственно, для чего карбонильную группу (>C=O) обрабатывают, например, первичным спиртом. Альдегидная или кетогруппа легко регенерируется гидролизом с использованием большого избытка воды в присутствии кислоты.

Аминогруппа может быть защищена, например, с помощью амида (-NRCO-R) или карбамата (-NRCO-OR), например, в виде: метиламида (-NHCO-CH₃); бензилкарбамата (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz или NH-Z); в виде т-бутилкарбамата (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-бифенил-2-пропилкарбамата (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Broc) в виде 9-флуоренилметилкарбамата (-NH-Fmoc), в виде 6-нитровератрилкарбамата (-NH-Nvoc), в виде 2-триметилсилилэтилкарбамата (-NH-Teoc), в виде 2,2,2-трихлорэтилкарбамата (-NH-Troc), в виде аллилкарбамата (-NH-Alloc), или в виде 2-(фенилсульфонил)этилкарбамата (-NH-Psec).

Например, в соединениях формулы I, содержащих аминогруппу, аминогруппа может быть защищена с помощью защитной группы, как определено выше, причем одной из

предпочтительных групп является *трет*-бутилоксикарбонильная (Boc) группа, при введении дополнительной функциональной группы. Когда не требуется никакой последующей модификации аминогруппы, защитная группа может быть введена последовательностью реакций для получения N-защищенной формы соединения формулы (I), а затем может быть снята с помощью стандартных методов (например, обработки кислотой в случае группы Boc), с получением соединения формулы (I).

Другие защитные группы для аминов, таких как циклические амины и гетероциклические группы N-H, включают толуолсульфонильные (тозилные) и метансульфонильные (мезильные) группы, бензильные группы, такие как *пара*-метоксибензильная (PMB) группа и тетрагидропиранильная (ТГП) группа.

Карбоксильная группа может быть защищена с помощью сложного эфира, например, в виде: сложного C₁₋₇-алкилового эфира (например, метилового эфира; трет-бутилового эфира); сложного C₁₋₇-галогеналкилового эфира (например, C₁₋₇-тригалоидалкилового эфира); три-C₁₋₇-алкилсилил-C₁₋₇-алкилового эфира; или сложного C₅₋₂₀-арил-C₁₋₇-алкилового эфира (например, бензилового эфира; нитробензилового эфира; *пара*-метоксибензилового эфира). Тиольная группа может быть защищена, например, с помощью простого тиоэфира (-SR), например, в виде: бензилтиоэфира; ацетамидометилового эфира (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Выделение и очистка соединений по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены и очищены в соответствии со стандартными методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники, примеры таких методов включают хроматографические методики, такие как колоночная хроматография (например, флэш-хроматография) и ВЭЖХ. Одной из методик, особенно подходящих для очистки соединений, является препаративная жидкостная хроматография с использованием масс-спектрометрии в качестве средства обнаружения очищенных соединений на выходе из хроматографической колонки.

Препаративная ЖХ-МС представляет собой стандартный и эффективный метод, используемый для очистки малых органических молекул, таких как соединения, описанные в данном документе. Методы жидкостной хроматографии (ЖХ) и масс-спектрометрии (МС) можно варьировать, чтобы обеспечить лучшее разделение сырых материалов и улучшить обнаружение образцов с помощью МС. Оптимизация метода препаративной градиентной ЖХ будет включать изменение колонок, летучих элюентов и модификаторов, и градиентов. В данной области техники хорошо известны способы оптимизации препаративных методов ЖХ-МС и последующего их использования для очистки соединений. Такие способы описаны в Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 и Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid

chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9. Пример такой системы для очистки соединений с помощью препаративной ЖХ-МС описан ниже в разделе «Примеры» данной заявки (под заголовком «Система ЖХ-МС с очисткой по массе»).

- 5 Методы перекристаллизации соединений формулы (I) и их солей могут быть осуществлены способами, хорошо известными специалистам, см., например, (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, глава 8, издательство Wiley-VCH). Продукты, полученные в результате органической реакции, редко бывают чистыми при выделении
- 10 непосредственно из реакционной смеси. Если соединение (или его соль) представляет собой твердое вещество, оно может быть очищено и/или кристаллизовано путем перекристаллизации из подходящего растворителя. Хороший растворитель для перекристаллизации должен растворять умеренное количество вещества, подлежащего очистке, при повышенных температурах, но только небольшое количество указанного
- 15 вещества при более низкой температуре. Он должен легко растворять примеси при низких температурах или вообще не растворять их. Наконец, растворитель должен легко удаляться из очищенного продукта. Обычно это означает, что он имеет относительно низкую температуру кипения, и специалист в данной области техники будет знать растворители для перекристаллизации конкретного вещества или, если такая
- 20 информация недоступна, протестирует несколько растворителей. Чтобы получить хороший выход очищенного материала, используется минимальное количество горячего растворителя для растворения всего загрязненного материала. На практике растворитель используется в количестве на 3-5% больше необходимого, поэтому раствор не является насыщенным. Если загрязненное соединение содержит примесь, нерастворимую в
- 25 растворителе, ее можно затем удалить фильтрацией, а затем дать раствору кристаллизоваться. Кроме того, если загрязненное соединение содержит следы окрашенного материала, которые не являются присущими для соединения, их можно удалить, добавляя небольшое количество обесцвечивающего агента, например, активированного древесного угля, в горячий раствор, фильтруя его, а затем позволяя ему
- 30 кристаллизоваться. Обычно кристаллизация протекает самопроизвольно при охлаждении раствора. Если этого не происходит, кристаллизация может быть вызвана охлаждением раствора ниже комнатной температуры или добавлением единичного кристалла чистого материала (затравочный кристалл). Также можно проводить перекристаллизацию и/или оптимизировать выход путем использования антирастворителя или соразтворителя. В
- 35 этом случае соединение растворяют в подходящем растворителе при повышенной температуре, фильтруют, а затем добавляют дополнительный растворитель, в котором требуемое соединение имеет низкую растворимость, для содействия кристаллизации.

Затем кристаллы обычно выделяют с использованием вакуумной фильтрации, промывают, а затем сушат, например, в сушильном шкафу или путем обезвоживания.

Другие примеры способов очистки включают сублимацию, которая включает стадию нагревания в вакууме, например, с использованием «холодного пальца», и кристаллизацию из расплава (Crystallization Technology Handbook, 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Предполагается, что соединение по настоящему изобретению будет полезным для использования в медицине или терапии. Было показано, что соединения по настоящему изобретению, их подгруппы и примеры ингибируют SHP2. Такое ингибирование приводит к ингибированию пролиферации опухолевых клеток и активации иммунных Т-клеточных ответов на раковые клетки, которые могут быть полезны для предотвращения или лечения болезненных состояний или патологических состояний, описанных в данном документе, например, заболеваний и патологических состояний, рассмотренных ниже, и заболеваний и патологических состояний, описанных в разделе «Известный уровень техники» выше, в которых SHP2 играет определенную роль. Таким образом, например, предусматривается, что соединения по настоящему изобретению будут полезны для облегчения или снижения заболеваемости раком, предотвращения или лечения заболеваний или патологических состояний, опосредованных SHP2, например, заболеваний или патологических состояний, таких как рак, при котором имеются активирующие мутации в вышерасположенных компонентах (таких как RAS, KRAS и NRAS) пути MAPK, или раковые заболевания, активируемые рецептором тирозинкиназы (RTK). Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения взрослой популяции. Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения детской популяции.

Было продемонстрировано, что соединения по настоящему изобретению являются хорошими ингибиторами SHP2. Соединения формулы (I) способны связываться с SHP2 и проявлять активность в отношении SHP2. Эффективность соединений по настоящему изобретению по отношению к SHP2 определяли с использованием протокола анализа, описанного в данном документе, и других методов, известных в данной области техники. Более конкретно, соединения формулы (I) и их подгруппы обладают эффективностью в отношении SHP2.

Определенные соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, имеющие значения IC_{50} менее 0,1 мкМ, в частности, менее 0,01 или 0,001 мкМ.

Функция SHP2 была вовлечена во многие заболевания из-за ее роли в выживании и пролиферации клеток, в первую очередь через активацию сигнального пути RAS-ERK, а также в онкогенезе. Ожидается, что указанные соединения, вследствие их аффинности к SHP2, могут оказаться полезными при лечении или профилактике ряда заболеваний или патологических состояний, включая расстройства, связанные с накоплением клеток (например, рак, аутоиммунные расстройства, воспаление и рестеноз), расстройства, при которых чрезмерный апоптоз приводит к потере клеток (например, инсульт, сердечная недостаточность, нейродегенерация, такая как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, СПИД, ишемия (инсульт, инфаркт миокарда) и остеопороз), или лечения аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз (РС).

Таким образом, также предусматривается, что соединения по настоящему изобретению, как определено в данном документе, могут быть полезны при лечении других патологических состояний, таких как воспаление, гепатит, язвенный колит, гастрит, аутоиммунитет, воспаление, рестеноз, инсульт, сердечная недостаточность, нейродегенеративные состояния, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, миотоническая дистрофия и боковой амиотрофический склероз, СПИД, ишемия, такая как черепно-мозговая травма, повреждение спинного мозга, церебральная ишемия, церебральное ишемическое/реперфузионное (I/R) повреждение, ишемия при остром и хроническом повреждении ЦНС, инсульт или инфаркт миокарда, дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, такие как остеопороз, аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз (РС) и диабет I типа, а также заболеваний глаз, таких как дегенерация сетчатки, которые возникают в результате утраты контроля над программируемой клеточной смертью.

Предусматривается, что данные соединения, вследствие их активности против SHP2, могут оказаться полезными для лечения или профилактики пролиферативных нарушений, таких как раковые заболевания.

Примеры раковых заболеваний (и их доброкачественных аналогов), которые можно лечить (или ингибировать), включают, без ограничений, опухоли эпителиального происхождения (аденомы и карциномы различных типов, включая аденокарциномы, плоскоклеточные карциномы, переходно-клеточные карциномы и другие карциномы), такие как карциномы мочевого пузыря и мочевыводящих путей, молочной железы, желудочно-кишечного тракта (в том числе пищевода, желудка (гастральная), тонкой кишки, толстой кишки, кишечника, колоректальной, прямой кишки и ануса), печени (гепатоцеллюлярная карцинома), желчного пузыря и желчевыводящей системы, экзокринной поджелудочной железы, почки (например, почечно-клеточной карциномы), легкого (например, аденокарциномы, мелкоклеточные карциномы легкого,

немелкоклеточные карциномы легкого, бронхоальвеолярные карциномы и мезотелиомы), головы и шеи (например, рак языка, буккальной полости, гортани, глотки, носоглотки, миндалин, слюнных желез, полости носа и околоносовых пазух), яичника, фаллопиевых труб, брюшины, влагалища, вульвы, полового члена, яичек, шейки матки, миометрия, эндометрия, щитовидной железы (например, фолликулярная карцинома щитовидной железы), головного мозга, надпочечника, простаты, кожи и придатков (например, меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, кератоакантома, диспластический невус); гематологические злокачественные новообразования (т.е. лейкозы, лимфомы) и предраковые гематологические расстройства и расстройства пограничной злокачественности, включая гематологические злокачественные новообразования и связанные состояния лимфоидного происхождения (например, острый лимфоцитарный лейкоз [ОЛЛ], хронический лимфоцитарный лейкоз [ХЛЛ], В-клеточные лимфомы, такие как диффузная крупная В-клеточная лимфома [ДВККЛ], фолликулярная лимфома, лимфома Беркитта, мантийноклеточная лимфома, Т-клеточные лимфомы и лейкомии, лимфомы естественных киллеров [НК], лимфомы Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз, моноклональная гаммопатия неопределенной значимости, плазмцитомы, множественная миелома и посттрансплантационные лимфопролиферативные расстройства) и гематологические злокачественные новообразования и родственные состояния миелоидного происхождения (например, острый миелогенный лейкоз [ОМЛ], хронический миелогенный лейкоз [ХМЛ], хронический миеломоноцитарный лейкоз [ХММЛ], гиперэозинофильный синдром, миелолиферативные расстройства, такие как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, миелолиферативный синдром, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз); опухоли мезенхимального происхождения, например, саркомы мягких тканей, костей или хрящей, такие как остеосаркомы, фибросаркомы, хондросаркомы, рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы, липосаркомы, ангиосаркомы, саркома Капоши, саркома Юинга, синовиальные саркомы, эпителиоидные саркомы, желудочно-кишечные стромальные опухоли, доброкачественные и злокачественные гистиоцитомы и взрывающаяся дерматофибросаркома; опухоли центральной или периферической нервной системы (например, астроцитомы (например, глиомы), невриномы и глиобластомы, менингиомы, эпендимомы, опухоли шишковидной железы и шванномы); эндокринные опухоли (например, опухоли гипофиза, опухоли надпочечников, опухоли островковых клеток, опухоли околощитовидной железы, карциноидные опухоли и медуллярный рак щитовидной железы); опухоли глаза и придаточного аппарата (например, ретинобластома); опухоли зародышевых клеток и трофобластов (например, тератомы, семиномы, дисгерминомы, гадатидоподобные родинки и хориокарциномы); и детские и эмбриональные опухоли (например, медуллобластома, нейробластома, опухоль Вильмса

и примитивные нейроэктодермальные опухоли); или синдромы, врожденные или иные, делающие пациента восприимчивым к злокачественному новообразованию (например, пигментная ксеродерма).

Рост клеток является строго контролируемой функцией. Рак, представляющий собой состояние аномального клеточного роста, возникает, когда клетки неконтролируемым образом реплицируются (увеличиваются в количестве), неконтролируемо растут (становятся крупнее) и/или в меньшей степени гибнут вследствие апоптоза (запрограммированная гибель клеток), некроза или аноикиса. В одном варианте осуществления аномальный рост клеток выбран из неконтролируемой пролиферации клеток, чрезмерного роста клеток или уменьшенной запрограммированной гибели клеток. В частности, патологическое состояние или заболевание аномального клеточного роста представляет собой рак.

Таким образом, в фармацевтических композициях, применениях или способах по настоящему изобретению для лечения заболевания или патологического состояния, включающего аномальный рост клеток (т.е. неконтролируемый и/или быстрый рост клеток), заболевание или патологическое состояние, включающее аномальный рост клеток, в одном варианте осуществления, представляет собой рак.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении метастазирования и метастатических раковых заболеваний. Метастазы или метастазирование представляет собой распространение заболевания от одного органа или части к другому несмежному органу или части. Раковые заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают первичные опухоли (т.е. раковые клетки в месте возникновения), локальную инвазию (раковые клетки, которые проникают и инфильтрируют окружающие нормальные ткани в локальной области) и метастатические (или вторичные) опухоли, т.е. опухоли, которые образовались из злокачественных клеток, циркулирующих в кровотоке (гематогенное распространение) или через лимфатическую систему или через полости тела (трансцеломическое) в другие участки и ткани организма. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении метастаз и метастатических раковых заболеваний.

В одном варианте осуществления гематологические злокачественные новообразования представляют собой лейкоз. В другом варианте осуществления гематологические злокачественные новообразования представляют собой лимфому. В одном варианте осуществления указанное раковое заболевание представляет собой ОМЛ. В другом варианте осуществления указанное раковое заболевание представляет собой ХЛЛ.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению предназначено для применения в профилактике или лечении лейкоза, такого как острый

или хронический лейкоз, в частности, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) или хронический миелолейкоз (ХМЛ). В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению предназначено для применения в профилактике или лечении

5 лимфомы, такой как острая или хроническая лимфома, в частности, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению предназначено для применения в профилактике или лечении острого миелоидного

10 лейкоза (ОМЛ) или острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ).

Раковые заболевания могут быть раком, чувствительным к лечению ингибиторами SHP2. Раковые заболевания могут быть раковыми заболеваниями, которые сверхэкспрессируют SHP2. Раковые заболевания могут быть раковыми заболеваниями, связанными с SHP2 дикого типа. Раковые заболевания могут быть раковыми заболеваниями, связанными с

15 мутантным SHP2. В одном варианте осуществления раковое заболевание имеет активирующие мутации в SHP2.

Конкретные виды раковых заболеваний включают гепатоцеллюлярную карциному, меланому, раковые заболевания пищевода, почки, толстой кишки, колоректальный рак, раковые заболевания легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC),

20 мезотелиому или аденокарциному легкого, раковые заболевания молочной железы, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, яичников и простаты.

Конкретные виды раковых заболеваний включают имеющие активированный SHP2 (активирующие мутации, амплифицированная и/или избыточная экспрессия SHP2 дикого типа), например, гепатоцеллюлярную карциному, рак молочной железы, рак легкого,

25 колоректальный рак и нейробластому.

Конкретные раковые заболевания включают имеющие онкогенные изменения в пути RAS-RAF-MEK-ERK, включая мутантные формы KRAS.

Конкретные виды раковых заболеваний включают те, в которых активность RTK вызывает заболевание или устойчивость к противораковой терапии.

Соединения по настоящему изобретению будут особенно полезны при лечении или профилактике раковых заболеваний, связанных с или характеризующихся наличием

30 повышенной передачи сигналов Ras, BRAF и/или MEK.

Повышенные уровни передачи сигналов Ras, BRAF или MEK обнаруживаются при многих раковых заболеваниях и связаны с плохим прогнозом. Кроме того, раковые заболевания с

35 активирующими мутациями Ras также могут быть чувствительными к ингибитору SHP2.

Повышенные уровни передачи сигналов Ras и мутации в Ras могут быть идентифицированы методами, описанными в данном документе.

Еще одна подгруппа раковых заболеваний состоит из меланомы с мутациями NRas и ОМЛ NRas.

- 5 Другая подгруппа раковых заболеваний состоит из рака легких с мутациями KRas, рака поджелудочной железы KRas и колоректального рака (CRC) KRas.

В одном варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого и рак головного мозга.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак у детей.

- 10 В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, лейкоз, рак легкого, рак печени, рак желудка, рак гортани или рак полости рта.

Является ли тот или иной рак чувствительным к ингибиторам SHP2, можно определить методом, изложенным в разделе «Методы диагностики».

- В дополнительном аспекте предложено применение соединения для изготовления
15 лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, как описано данным описанием, в частности, ракового заболевания.

Некоторые виды рака устойчивы к лечению определенными лекарственными средствами.

Это может быть связано с типом опухоли (наиболее распространенные эпителиальные злокачественные новообразования по своей природе являются хеморезистентными, а рак

- 20 предстательной железы является относительно устойчивым к доступным в настоящее время схемам химиотерапии или лучевой терапии), или резистентность может возникать спонтанно по мере прогрессирования заболевания или в результате лечения. В связи с этим, ссылки на рак предстательной железы включают рак предстательной железы с устойчивостью к антиандрогенной терапии, в частности, к абиратерону или энзалутамиду,

- 25 или кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Аналогично, ссылки на множественную миелому включают нечувствительную к бортезомибу множественную миелому или рефрактерную множественную миелому, а ссылки на хронический миелогенный лейкоз включают нечувствительный к имитанибу хронический миелогенный лейкоз и рефрактерный хронический миелогенный лейкоз. В этом отношении, ссылки на

- 30 мезотелиому включают мезотелиому с устойчивостью к топоизомеразным ядам, алкилирующим агентам, антитубулинам, антифолатам, соединениям платины и лучевой терапии, в частности, мезотелиому, устойчивую к цисплатину. Ссылки на меланому включают меланомы, которые являются устойчивыми к лечению ингибиторами BRAF и/или MEK.

Соединения также могут быть полезны при лечении роста опухоли, патогенеза, устойчивости к химио- и радиотерапии путем сенсibilизации клеток к химиотерапии и в качестве антиметастатического агента.

Терапевтические противоопухолевые вмешательства всех типов обязательно увеличивают стрессы, налагаемые на клетки-мишени опухоли. Ингибиторы SHP2 представляют собой класс химиотерапевтических средств, потенциально способных: (i) сенсibilизировать злокачественные клетки к противоопухолевым лекарственным средствам и/или методам лечения; (ii) облегчать или снижать частоту резистентности к противоопухолевым лекарственным средствам и/или методам лечения; (iii) обращать устойчивость к противоопухолевым лекарственным средствам и/или методам лечения; (iv) потенцировать активность противоопухолевых лекарственных средств и/или методов лечения; (v) задерживать или предотвращать появление резистентности к противоопухолевым лекарственным средствам и/или методам лечения.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение для применения при лечении заболевания или патологического состояния, которое опосредовано SHP2. В дополнительном варианте осуществления заболевание или патологическое состояние, которое опосредовано SHP2, представляет собой рак, который характеризуется избыточной экспрессией и/или повышенной активностью SHP2.

В дополнительном аспекте предложено применение соединения для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, описанного в данном документе, в частности, рака.

В одном варианте осуществления предложено соединение для применения в профилактике или лечении заболевания или патологического состояния, опосредованного SHP2.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения, как определено. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, как определено в настоящем изобретении.

В одном варианте осуществления предложен способ профилактики или лечения рака, включающий стадии введения млекопитающему лекарственного средства, содержащего по меньшей мере одно соединение, как определено.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Перед введением соединения формулы (I) пациент может быть подвергнут скринингу для определения того, является ли заболевание или патологическое состояние, от которого пациент страдает или может страдать, таким заболеванием, которое может быть

подвергнуто лечению соединением, ингибирующим SHP2. Термин «пациент» включает людей и субъектов ветеринарии, таких как приматы, в частности, пациентов-людей.

Например, биологический образец, взятый у пациента, может быть проанализирован, чтобы определить, является ли патологическое состояние или заболевание, такое как рак, от которого пациент страдает или может страдать, таким, которое характеризуется генетической аномалией или аномальной экспрессией белка, приводящими к повышению уровней SHP2 или к активизации биохимического пути после SHP2.

Примеры таких аномалий, которые приводят к активации или сенсibilизации SHP2, включают потерю или ингибирование регуляторных путей, влияющих на экспрессию SHP2, повышающую регуляцию рецепторов или их лигандов, цитогенетические aberrации или присутствие мутантных вариантов рецепторов или лигандов. Опухоли с повышенной регуляцией SHP2, в частности, сверхэкспрессией или активацией мутантов SHP2, или включающие активирующие мутации в изоформе Ras, такие как KRAS, могут быть особенно чувствительными к ингибиторам SHP2.

Мутации Ras были обнаружены в клеточных линиях и первичных опухолях, включая, без ограничений, меланому, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого и раки поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, мочевыводящих путей и верхних дыхательных путей (Cancer Res. 2012; 72: 2457–2467).

Термин повышающая регуляция включает повышенную экспрессию или сверхэкспрессию, включая амплификацию генов (т.е. множественные копии генов), цитогенетическую aberrацию и повышенную экспрессию посредством транскрипционного или посттрансляционного эффекта. Таким образом, пациент может быть подвергнут диагностическому тесту для обнаружения маркерной характеристики повышающей регуляции SHP2. Термин диагноз включает скрининг. Под маркером понимаются генетические маркеры, включая, например, измерение состава ДНК для определения амплификации SHP2 или наличия мутаций SHP2, или для выявления наличия мутаций Ras (например, KRAS). Термин маркер также включает маркеры, которые характерны для повышающей регуляции SHP2, включая уровни белка, состояние белка и уровни мРНК вышеупомянутых белков. Генная амплификация включает более 7 копий, а также прирост в диапазоне от 2 до 7 копий.

Диагностические анализы для выявления мутаций KRAS описаны de Castro *et al.* *Br. J. Cancer*. 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 2012 Jun 19, “A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens” и в цитируемых там ссылках.

Диагностические тесты и скрининги обычно проводят на биологическом образце (т.е. тканях организма или жидкостях организма), выбранном из образцов биопсии опухоли,

образцов крови (выделение и обогащение распространяющихся опухолевых клеток), спинномозговой жидкости, плазмы, сыворотки, слюны, биопсии стула, мокроты, хромосомного анализа, плевральной жидкости, брюшной жидкости, мазков со щеки, биопсии кожи или мочи.

- 5 Методы идентификации и анализа цитогенетической аберрации, генетической амплификации, мутаций и повышающей регуляции белков известны специалисту в данной области техники. Методы скрининга могут включать, без ограничений, стандартные методы, такие как анализ последовательности ДНК с помощью традиционных методов Сэнгера или секвенирования следующего поколения, 10 полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), секвенирование РНК (RNAseq), анализы nCounter близости РНК по гибридизации нанострун, или гибридизация *in situ*, такая как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР). Более новые технологии секвенирования следующего поколения (NGS), такие как массовое параллельное 15 секвенирование, позволяют осуществлять секвенирование полного экзона или секвенирование полного генома.

- При скрининге с помощью ОТ-ПЦР уровень мРНК в опухоли оценивают путем создания кДНК-копии мРНК с последующей амплификацией кДНК методом ПЦР. Способы амплификации ПЦР, выбор праймеров и условия амплификации известны специалисту в 20 данной области техники. Манипуляции с нуклеиновой кислотой и ПЦР проводят стандартными методами, как описано, например, в Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., или Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакции и манипуляции с использованием методик работы с нуклеиновыми кислотами также 25 описаны в Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. В качестве альтернативы можно использовать коммерчески доступный набор для ОТ-ПЦР (например, фирмы Roche Molecular Biochemicals) или методологию, изложенную в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659, 5272057, 5882864 и 6218529, и включенную в данный документ 30 посредством ссылки. Примером методики *in-situ* гибридизации для оценки экспрессии мРНК может быть флуоресцентная гибридизация *in-situ* (FISH) (см. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

- Как правило, гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксации ткани, подлежащей анализу; (2) предгибризационной обработки образца для 35 повышения доступности целевой нуклеиновой кислоты и для снижения неспецифического связывания; (3) гибридизации смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) промывки после гибридизации для удаления

фрагментов нуклеиновой кислоты, не связанных при гибридизации, и (5) обнаружения гибридных фрагментов нуклеиновой кислоты. Зонды, используемые в таких применениях, обычно метят, например, радиоизотопами или флуоресцентными репортерами. Некоторые зонды имеют достаточную длину, например, от около 50, 100
5 или 200 нуклеотидов до около 1000 или более нуклеотидов, чтобы обеспечить специфическую гибридизацию с нуклеиновой кислотой-мишенью (мишенями) в жестких условиях. Стандартные методы проведения FISH описаны в Ausubel, FM *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc, и *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview*, John M.S. Bartlett, в: *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Методы профилирования экспрессии генов описаны (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Вкратце, протокол выглядит следующим образом: синтезируют двухцепочечную кДНК из общей РНК с использованием олигомера (dT)₂₄ для праймирования синтеза
15 первой цепи кДНК из полиаденилированной мРНК, с последующим синтезом второй цепи кДНК со случайными гексамерными праймерами. Двухцепочечная кДНК используется в качестве матрицы для *in vitro* транскрипции кРНК с использованием биотинилированных рибонуклеотидов. кРНК химически фрагментируют в соответствии с протоколами, описанными Affymetrix (Санта-Клара, Калифорния, США), а затем гибридизуют в течение
20 ночи с геноспецифическими олигонуклеотидными зондами на матрицах генома человека. Альтернативно, для обнаружения полиморфизмов в популяции могут использоваться массивы однонуклеотидного полиморфизма (SNP), представляющие собой тип микроматрицы ДНК.

Альтернативно, белковые продукты, экспрессированные из мРНК, можно анализировать с
25 помощью иммуногистохимии образцов опухолей, твердофазного иммуноанализа с микротитровальными планшетами, вестерн-блоттинга, электрофореза в двумерном ДСН-полиакриламидном геле, ИФА, проточной цитометрии и других методов, известных в данной области техники для обнаружения специфических белков, например, капиллярного электрофореза. Методы обнаружения будут включать использование сайт-
30 специфических антител. Специалисту будет понятно, что все такие хорошо известные методики могут быть использованы для выявления повышающей регуляции SHP2, обнаружения SHP2 или вариантов или мутантов SHP2, или потери негативных регуляторов SHP2 в данном случае.

Аномальные уровни белков, таких как SHP2, могут быть измерены с использованием
35 стандартных анализов белка, например, анализов, описанных в данном документе. Повышенные уровни или сверхэкспрессия также могут быть обнаружены в образце ткани, например, в опухолевой ткани, путем измерения уровней белка с помощью анализа,

такого как анализ фирмы Chemicon International. Интересующий белок будет иммунопреципитироваться из лизата образца, и его уровень измеряют. Методы анализа также включают использование маркеров.

5 Другими словами, сверхэкспрессия SHP2 или мутантный SHP2 могут быть измерены с помощью биопсии опухоли.

Методы оценки изменений в копийности генов включают методики, используемые в цитогенетических лабораториях, такие как MLPA (мультиплексная амплификация лигированных зондов), обнаружение аномального числа копий методом мультиплексной ПЦР или другие методы ПЦР, которые могут обнаруживать амплификацию, усиление и
10 удаление генов.

Экс-функциональные анализы также могут быть использованы в соответствующих случаях, например, для измерения циркулирующих лейкозных клеток у больного раком, чтобы оценить ответ на стимуляцию ингибитором SHP2.

15 Таким образом, все эти методы также могут быть использованы для идентификации опухолей, являющихся особенно подходящими для лечения соединениями по настоящему изобретению.

Таким образом, в еще одном аспекте настоящее изобретение включает применение соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики болезненного состояния или патологического состояния у
20 пациента, который был обследован и определен как страдающий от, или подверженный риску заболевания или патологического состояния, которые могут быть подвергнуты лечению ингибитором SHP2.

Другой аспект настоящего изобретения включает соединение по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении рака у пациента, выбранного
25 из субпопуляции, характеризующейся амплификацией SHP2.

Другой аспект настоящего изобретения включает соединение по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении рака у пациента характеризующегося потерей отрицательного регулятора SHP2.

Другой аспект настоящего изобретения включает соединение по изобретению для
30 применения в профилактике или лечении рака у пациента, выбранного из субпопуляции, характеризующейся RTK-направляемой активацией сигнального пути MAPK.

MPT-определение нормализации сосуда (например, с использованием градиентного эхо-сигнала MPT, спинного эхо-сигнала и усиления контраста для измерения объема крови, относительного размера сосуда и проницаемости сосудов) в сочетании с

циркулирующими биомаркерами могут также использоваться для идентификации пациентов, подходящих для лечения соединением по настоящему изобретению.

Таким образом, дополнительным аспектом настоящего изобретения является способ диагностики и лечения болезненного состояния или патологического состояния, опосредованного SHP2, который включает (i) скрининг пациента для определения того, является ли заболевание или патологическое состояние, от которого пациент страдает или может страдать, таким заболеванием, которое может быть восприимчивым к лечению ингибитором SHP2; и (ii) в тех случаях, когда будет показано, что заболевание или патологическое состояние, (которым страдает) пациент, обладает такой восприимчивостью, пациенту затем вводят соединение формулы (I) и ее подгрупп или примеров, как определено в данном документе.

Преимущества соединений по настоящему изобретению

Соединения формулы (I) имеют ряд преимуществ перед соединениями известного уровня техники. Соединения по настоящему изобретению могут иметь особые преимущества по одному или нескольким из следующих аспектов:

- (i) Улучшенная активность;
- (ii) Улучшенная эффективность *in vivo*;
- (iii) Улучшенная фармакокинетика (ФК);
- (iv) Улучшенная метаболическая стабильность;
- (v) Улучшенная биодоступность при пероральном введении;
- (vi) Улучшенные физико-химические свойства; и/или
- (vii) Улучшенный профиль безопасности или терапевтический индекс (ТИ).

Улучшенная активность и эффективность *in vivo*

Соединения формулы (I) имеют повышенную аффинность к SHP2 и, в частности, повышенную клеточную активность против клеточных линий, о которых известно, что они чувствительны к антагонистам SHP2.

Усиленное взаимодействие с мишенью является весьма желательным свойством для фармацевтического соединения, поскольку оно позволяет снизить дозировку лекарственного средства и обеспечить хорошее разделение («терапевтическое окно») между активностью по отношению к SHP2 и токсическими эффектами.

Соединения формулы (I) имеют улучшенную клеточную активность и/или улучшенную селективность в отношении клеточных линий, чувствительных к SHP2. В результате повышенной активности против SHP2, соединения по настоящему изобретению могут обладать повышенной эффективностью *in vivo* на линиях раковых клеток и на моделях *in vivo*.

Улучшенная фармакокинетика (ФК) и метаболическая стабильность

Соединения формулы (I) могут иметь выгодные характеристики ADMET (всасывание, распределение, метаболизм, выделение, токсикология), например, лучшую метаболическую стабильность (например, при определении с микросомами печени мыши), лучший профиль P450, короткий период полувыведения и/или благоприятный клиренс (например, низкий или высокий клиренс). Также было обнаружено, что многие соединения формулы (I) имеют улучшенный фармакокинетический (ФК) профиль.

Эти особенности могут обеспечить преимущество присутствия в системном кровообращении большего количества доступного лекарственного средства для достижения соответствующего места действия с целью проявления его терапевтического эффекта. Повышенные концентрации лекарственного средства для проявления фармакологического действия при опухолях потенциально приводят к повышению эффективности, что позволяет вводить уменьшенные дозы. Таким образом, соединения формулы (I) должны демонстрировать пониженные требования к дозировке, с более простым составлением и введением их композиций.

Это приводит к хорошему разделению («терапевтическому окну») между активностью по отношению к SHP2 и токсическими эффектами. Многие соединения формулы (I) имеют пониженную St_{max} , необходимую для эффективности (из-за лучшей активности по отношению к SHP2 и/или ФК).

Улучшенная биодоступность при пероральном введении

Потенциально, соединения по настоящему изобретению обладают физико-химическими свойствами, подходящими для перорального воздействия (экспозиция при пероральном введении или площадь под кривой концентрация-время (ППК)). В частности, соединения формулы (I) могут проявлять улучшенную биодоступность при пероральном введении или улучшенную воспроизводимость всасывания при пероральном введении. Биодоступность при пероральном введении может быть определена как отношение (F) концентрации соединения в плазме при введении дозы пероральным путем к концентрации соединения в плазме при введении внутривенным (i.v.) путем, выраженное в процентах.

Соединения, имеющие биодоступность при пероральном введении (значение F) более 10%, 20% или 30%, особенно более 40%, являются особенно предпочтительными в том отношении, что их можно вводить перорально, вместо парентерального введения или наряду с ним.

Улучшенные физико-химические свойства

Соединения формулы (I) могут иметь благоприятные физико-химические свойства, в частности, химическую стабильность в кислых условиях и пониженную липофильность.

Липофильность может быть измерена с использованием коэффициента разделения (logP) или коэффициента распределения (logD). Коэффициент разделения представляет собой отношение концентраций неионизированного соединения между двумя несмешивающимися фазами (n-октанол и вода), находящимися в равновесном состоянии, тогда как коэффициент распределения представляет собой отношение суммы концентраций всех форм соединения (ионизированных плюс неионизированных) в каждой из двух фаз. Высокая липофильность связана с плохими для лекарственных средств свойствами, такими как низкая растворимость в воде, плохие фармакокинетические свойства (низкая биодоступность при пероральном введении), нежелательный метаболизм лекарств и высокая неоднородность. Соединения с оптимальной липофильностью могут иметь больше шансов на успех при разработке лекарственных средств. Однако пониженный logP (или расчетный logP, clogP) может быть труднодостижимым при сохранении приемлемого уровня активности для ингибирования межбелковых взаимодействий (PPI) из-за липофильной природы участвующих в них мишеней.

Улучшенный профиль безопасности или терапевтический индекс (ТИ)

В конце 1990-х годов пришлось изъять из продажи в США ряд одобренных FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) лекарств, когда было обнаружено, что они замешаны в смертельных случаях, вызванных сердечной недостаточностью. Впоследствии было обнаружено, что побочным эффектом этих препаратов было развитие аритмий, вызываемых блокированием каналов hERG в клетках сердца. Канал hERG является одним из семейства калиевых ионных каналов, первый член которого был идентифицирован в конце 1980-х годов у мутанта плодовой мушки *Drosophila melanogaster* (см. Jan, L.Y. and Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). Биофизические свойства калиевого ионного канала hERG описаны в Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., and Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell*, 81:299-307, и Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., and Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95. Таким образом, устранение активности, блокирующей hERG, остается важным фактором, требующим учета при разработке любого нового лекарственного средства.

Соединения, обеспечивающие пониженную активность hERG и/или хорошее разделение между активностью и активностью hERG, имеют большее «терапевтическое окно» или

«терапевтический индекс». Одним из методов измерения активности hERG является электрофизиологический метод локальной фиксации потенциала (пэтч-кламп). Альтернативные методы измерения функциональной активности hERG включают анализы связывания hERG, в которых могут использоваться коммерчески доступные мембраны, выделенные из клеток, стабильно экспрессирующих канал hERG, или коммерчески доступные клеточные линии, экспрессирующие канал hERG.

Соединения также могут иметь улучшенный индекс сердечной безопасности (CSI) [$CSI = hERG\ IC_{50}/C_{max}(\text{несвязанный})$] (Shultz et al., J. Med. Chem., 2011; Redfern et al., Cardiovasc. Res., 2003). Это может быть связано с увеличением hERG IC_{50} или снижением C_{max} , необходимым для обеспечения эффективности (из-за лучшей активности и/или ФК). Конкретные соединения могут демонстрировать улучшенные сердечно-сосудистые характеристики (CV) *in vivo*.

Конкретные соединения обладают пониженной активностью блокирования ионных каналов hERG. Соединения могут иметь средние значения IC_{50} против hERG, которые более чем в 30 раз, или более чем в 40 раз, или более чем в 50 раз превышают значения IC_{50} указанных соединений в анализах клеточной пролиферации.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

Хотя активное соединение можно вводить отдельно, оно обычно представлено в виде фармацевтической композиции (например, состава).

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтические композиции, как определено выше, и способы приготовления фармацевтической композиции, содержащей (например, посредством смешивания) по меньшей мере одно соединение формулы (I) (и его подгруппы, как определено в данном документе), вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами и, необязательно, другие терапевтические или профилактические агенты, как описано в данном документе.

Фармацевтически приемлемый эксципиент(ы) может быть выбран, например, из носителей (например, твердого, жидкого или полутвердого носителя), адъювантов, разбавителей, наполнителей или объемообразующих агентов, гранулирующих агентов, агентов для нанесения покрытий, агентов, контролирующих высвобождение, связующих агентов, разрыхлителей, смазывающих агентов, консервантов, антиоксидантов, буферных агентов, суспендирующих агентов, загустителей, вкусовых агентов, подсластителей, агентов, маскирующих вкус, стабилизаторов или любых других эксципиентов, обычно используемых в фармацевтических композициях. Примеры эксципиентов для различных типов фармацевтических композиций описаны более подробно ниже.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках взвешенного медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями субъекта (например, человека) без чрезмерной токсичности, раздражения, 5 аллергической реакции или других проблем или осложнений, в сопоставлении с разумным соотношением польза/риск. Каждый эксципиент также должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), могут быть составлены в соответствии с известными методиками, см., например, Remington's 10 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (Истон, Пенсильвания, США).

Фармацевтические композиции могут находиться в любой форме, подходящей для перорального, парентерального, местного, интраназального, внутрибронхиального, сублингвального, офтальмологического, ушного, ректального, интравагинального или трансдермального введения. Когда композиции предназначены для парентерального 15 введения, они могут быть составлены для внутривенного, внутримышечного, внутрибрюшинного, подкожного введения или для прямой доставки в орган или ткань-мишень путем инъекции, инфузии или с использованием других способов доставки. Доставка может быть болюсной инъекцией, кратковременной инфузией или продолжительной инфузией и может осуществляться путем пассивной доставки или с 20 использованием подходящего инфузионного насоса или шприцевой помпы.

Фармацевтические составы, пригодные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, сорастворители, поверхностно-активные вещества, смеси органических растворителей, комплексообразующие агенты на 25 основе циклодекстрина, эмульгаторы (для формирования и стабилизации эмульсионных составов), липосомные компоненты для образования липосом, гелеобразующие полимеры для формирования полимерных гелей, защитные средства для проведения лиофилизации и комбинации агентов для, помимо всего прочего, стабилизации активного ингредиента в растворимой форме и придания препарату изотоничности с кровью 30 предполагаемого реципиента. Фармацевтические составы для парентерального введения могут также принимать форму водных и неводных стерильных суспензий, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Композиции могут быть представлены в контейнерах со стандартной дозой или с 35 несколькими дозами, например, в герметичных ампулах, флаконах и предварительно заполненных шприцах, и могут храниться в подвергнутом сушке вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого

носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. В одном варианте осуществления состав предложен в виде активного фармацевтического ингредиента во флаконе для последующего восстановления с использованием подходящего разбавителя.

- 5 Фармацевтический состав может быть приготовлен путем лиофилизации соединения формулы (I) или его подгрупп. Лيوфилизация относится к методу сушки композиции вымораживанием. Таким образом, сушка вымораживанием и лиофилизация используются в данном документе как синонимы.

10 Инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению для парентеральной инъекции могут также содержать фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления до стерильных инъекционных растворов или дисперсий
15 непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или несущих сред включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлозу и ее подходящие смеси, растительные масла (такие как подсолнечное масло, сафлоровое масло, кукурузное масло или оливковое масло) и
20 пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования загущающих материалов, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

25 Композиции по настоящему изобретению могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным
30 включение агентов для регулирования тоничности, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Длительная абсорбция инъектируемой фармацевтической формы может быть достигнута включением агентов, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В одном типичном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая
35 композиция находится в форме, подходящей для внутривенного введения, например, путем инъекции или инфузии. Для внутривенного введения перед введением раствор может дозироваться как есть, или может быть введен в инфузионный мешок

(содержащий фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как 0,9% физиологический раствор или 5% декстроза).

В другом типичном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме, подходящей для подкожного (s.c.) введения.

- 5 Фармацевтические лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают таблетки (с покрытием или без покрытия), капсулы (с твердой или мягкой оболочкой), капли, пилюли, пастилки, сиропы, растворы, порошки, гранулы, эликсиры и суспензии, сублингвальные таблетки, облатки или пластыри, такие как буккальные пластыри.
- 10 Таким образом, композиции таблеток могут содержать стандартную дозировку активного соединения вместе с инертным разбавителем или носителем, таким как сахар или сахароспирт, например, лактоза, сахароза, сорбит или маннит; и/или разбавителем, не
- 15 полученным из сахара, таким как карбонат натрия, фосфат кальция, карбонат кальция или целлюлоза или ее производное, такое как микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и крахмалы, такие как кукурузный крахмал. Таблетки могут также содержать такие стандартные ингредиенты,
- 20 как связующие и гранулирующие агенты, такие как поливинилпирролидон, разрыхлители (например, набухающие сшитые полимеры, такие как сшитая карбоксиметилцеллюлоза), смазывающие агенты (например, стеараты), консерванты (например, парабены), антиоксиданты (например, бутилированный гидрокситолуол (БГТ)), буферные агенты (например, фосфатный или цитратный буферы) и шипучие агенты, такие как смеси цитрат/бикарбонат. Такие эксципиенты хорошо известны и не требуют подробного описания в данном документе.

- Таблетки могут быть предназначены для высвобождения лекарственного средства либо
- 25 при контакте с желудочными жидкостями (таблетки с немедленным высвобождением), либо в контролируемых условиях (таблетки с контролируемым высвобождением) на протяжении длительного периода времени, либо в определенной области желудочно-кишечного тракта.

- Составы могут находиться в капсулах из твердого желатина или мягкого желатина и могут
- 30 содержать активный компонент в твердой, полутвердой или жидкой форме. Желатиновые капсулы могут быть изготовлены из животного желатина или его синтетических или растительных эквивалентов.

- Твердые лекарственные формы (например, таблетки, капсулы и т.д.) могут иметь
- 35 покрытия или быть без покрытий. Покрытия могут действовать либо как защитная пленка (например, полимер, воск или лак) или как механизм контроля высвобождения лекарственного средства, либо предназначены для эстетических целей или

идентификации. Покрытие (например, полимер типа Eudragit™) может быть предназначено для высвобождения активного компонента в желаемом месте желудочно-кишечного тракта. Таким образом, покрытие может быть выбрано так, чтобы оно разлагалось при определенных условиях pH в желудочно-кишечном тракте, тем самым избирательно высвобождая соединение в желудке или в подвздошной кишке, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке или толстой кишке.

Вместо покрытия или в дополнение к покрытию лекарственное средство может быть представлено в твердой матрице, содержащей агент, контролирующий высвобождение, например, агент, задерживающий высвобождение, который может быть предназначен для высвобождения соединения контролируемым образом в желудочно-кишечном тракте. Альтернативно, лекарственное средство может быть представлено в полимерном покрытии, например, в полиметакрилатном полимерном покрытии, которое может быть предназначено для селективного высвобождения соединения в условиях различной кислотности или щелочности в желудочно-кишечном тракте. Альтернативно, материал матрицы или покрытие, замедляющее высвобождение, может принимать форму разрушаемого полимера (например, полимера малеинового ангидрида), который по существу непрерывно разрушается при прохождении лекарственной формы через желудочно-кишечный тракт. В другом альтернативном варианте, покрытие может быть разработано для разрушения под действием микробов в кишечнике. В качестве дополнительной альтернативы активное соединение может быть включено в систему доставки, которая обеспечивает осмотический контроль высвобождения соединения. Осмотическое высвобождение и другие составы с отсроченным высвобождением или с замедленным высвобождением (например, составы на основе ионообменных смол) могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Композиция соединения формулы (I) может быть составлена с носителем и вводиться в форме наночастиц, причем увеличенная площадь поверхности наночастиц способствует их абсорбции. Кроме того, наночастицы дают возможность прямого проникновения в клетку. Системы доставки лекарственных средств на основе наночастиц описаны в «Nanoparticle Technology for Drug Delivery», под редакцией Ram B. Gupta и Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, опубликованной 13 марта 2006 г. Наночастицы для доставки лекарственных средств также описаны в J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, и в Sinha *et al.*, Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909.

Фармацевтические композиции обычно содержат от приблизительно 1% (мас./мас.) до приблизительно 95% активного ингредиента и от 99% (мас./мас.) до 5% (мас./мас.) фармацевтически приемлемого эксципиента или комбинации эксципиентов. Обычно композиции содержат от приблизительно 20% (мас./мас.) до приблизительно 90%

(мас./мас.) активного ингредиента и от 80% (мас./мас.) до 10% фармацевтически приемлемого эксципиента или комбинации эксципиентов. Фармацевтические композиции содержат от приблизительно 1% до приблизительно 95%, обычно от приблизительно 20% до приблизительно 90% активного ингредиента. Фармацевтические композиции по
5 настоящему изобретению могут находиться, например, в форме стандартной дозы, такой как в ампулах, флаконах, суппозиториях, предварительно заполненных шприцах, драже, таблетках или капсулах.

Фармацевтически приемлемый эксципиент(ы) могут быть выбраны в соответствии с желаемой физической формой состава и могут, например, быть выбраны из
10 разбавителей (например, твердых разбавителей, таких как наполнители или объемообразующие агенты, и жидких разбавителей, таких как растворители и соразтворители), разрыхлителей, буферных агентов, смазывающих веществ, средств, улучшающих текучесть, агентов, контролирующих высвобождение (например, замедляющих или задерживающих высвобождение полимеров или восков), связующих,
15 гранулирующих агентов, пигментов, пластификаторов, антиоксидантов, консервантов, вкусовых веществ, агентов, маскирующих вкус, агентов, регулирующих тоничность, и покровных агентов.

Квалифицированный специалист будет иметь опыт, позволяющий выбрать подходящее количество ингредиентов для применения в указанных составах. Например, таблетки и
20 капсулы обычно содержат 0-20% разрыхлителей, 0-5% смазывающих веществ, 0-5% средств, улучшающих текучесть, и/или 0-99% (мас./мас.) наполнителей или объемообразующих средств (в зависимости от дозы лекарства). Они также могут содержать 0-10% (мас./мас.) полимерных связующих, 0-5% (мас./мас.) антиоксидантов, 0-5% (мас./мас.) пигментов. Таблетки с замедленным высвобождением дополнительно
25 содержат 0-99% (мас./мас.) полимеров (в зависимости от дозы). Пленочные покрытия таблетки или капсулы обычно содержат 0-10% (мас./мас.) контролирующих (например, задерживающих) высвобождение полимеров, 0-3% (мас./мас.) пигментов и/или 0-2% (мас./мас.) пластификаторов.

Составы для парентерального введения обычно содержат 0-20% (мас./мас.) буферов, 0-
30 50% (мас./мас.) соразтворителей и/или 0-99% (мас./мас.) воды для инъекций (WFI) (в зависимости от дозы и в случае лиофилизации). Составы для внутримышечных депо могут также содержать 0-99% (мас./мас.) масел.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть получены путем объединения активного ингредиента с твердыми носителями, при желании,
35 гранулирования полученной смеси, и переработки смеси, если это желательно или необходимо, после добавления соответствующих наполнителей, в таблетки, ядра драже или капсулы. Они также могут быть включены в полимерную или восковую матрицу,

которая позволяет активным ингредиентам диффундировать или высвободиться в отмеренных количествах.

Композиции соединений по настоящему изобретению также могут быть составлены в виде твердых дисперсий. Твердые дисперсии представляют собой однородные
5 чрезвычайно тонкодисперсные фазы двух или более твердых веществ. Использование твердых растворов (молекулярно-дисперсных систем), представляющих собой один из типов твердой дисперсии, хорошо известно в фармацевтической технологии (см. Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) и позволяет увеличить скорость растворения и повысить биодоступность малорастворимых в воде лекарственных
10 средств.

В настоящем изобретении также предложены твердые лекарственные формы, содержащие твердый раствор, описанный в данном документе. Твердые лекарственные формы включают таблетки, капсулы, жевательные таблетки и диспергируемые или шипучие таблетки. Известные эксципиенты могут быть смешаны с твердым раствором
15 для получения желаемой лекарственной формы. Например, капсула может содержать твердый раствор, смешанный с (а) разрыхлителем и смазывающим веществом, или (b) разрыхлителем, смазывающим веществом и поверхностно-активным веществом. Кроме того, капсула может содержать объемообразующий агент, такой как лактоза или микрокристаллическая целлюлоза. Таблетка может содержать твердый раствор,
20 смешанный с по меньшей мере одним разрыхлителем, смазывающим веществом, поверхностно-активным веществом, объемообразующим агентом и скользящим веществом. Жевательная таблетка может содержать твердый раствор, смешанный с объемообразующим агентом, смазывающим веществом и, при желании, с дополнительным подсластителем (таким как искусственный подсластитель) и
25 подходящими вкусовыми веществами. Твердые растворы также могут быть получены путем распыления растворов лекарственного средства и подходящего полимера на поверхность инертных носителей, таких как сахарные шарики (сахарная крупка нонпарель). Эти шарики впоследствии могут быть заполнены в капсулы или спрессованы в таблетки.

30 Фармацевтические препараты могут быть представлены пациенту в виде «упаковок для пациентов», содержащих полный курс лечения в одной упаковке, обычно в блистерной упаковке. Упаковки для пациентов имеют преимущество перед традиционными лекарственными прописями, когда фармацевт отделяет лекарство для пациента от нефасованного материала, заключающееся в том, что у пациента всегда есть доступ к
35 вкладышу в упаковку, содержащемуся в упаковке для пациента, который обычно отсутствует в лекарственных прописях для пациентов. Было показано, что включение вкладыша в упаковку улучшает соблюдение пациентом указаний врача.

Композиции для местного применения и назальной доставки включают мази, кремы, спреи, пластыри, гели, жидкие капли и вкладыши (например, внутриглазные вкладыши). Такие композиции могут быть составлены в соответствии с известными способами.

Примеры составов для ректального или интравагинального введения включают пессарии и суппозитории, которые могут быть, например, сформированы из формуемого или воскообразного материала, содержащего активное соединение. Для ректального введения могут также применяться растворы активного соединения.

Композиции для введения путем ингаляции могут принимать форму вдыхаемых порошковых композиций или жидких или порошковых спреев, и могут быть введены в стандартной форме с использованием устройств для порошковой ингаляции или устройств для распыления аэрозоля. Такие устройства хорошо известны. Для введения путем ингаляции порошкообразные составы обычно содержат активное соединение вместе с инертным твердым порошкообразным разбавителем, таким как лактоза.

Соединения формулы (I), как правило, будут представлены в стандартной лекарственной форме и, по существу, будут обычно содержать достаточное количество соединения для обеспечения желаемого уровня биологической активности. Например, состав может содержать от 1 нанограмма до 2 граммов активного ингредиента, например, от 1 нанограмма до 2 миллиграммов активного ингредиента. В пределах этих диапазонов, конкретные поддиапазоны содержания соединения составляют от 0,1 миллиграмма до 2 граммов активного ингредиента (чаще от 10 миллиграммов до 1 грамма, например, от 50 миллиграммов до 500 миллиграммов) или от 1 микрограмма до 20 миллиграммов (например, от 1 микрограмма до 10 миллиграммов, например, от 0,1 миллиграмма до 2 миллиграммов активного ингредиента).

Для пероральных композиций стандартная лекарственная форма может содержать от 1 миллиграмма до 2 граммов, чаще от 10 миллиграммов до 1 грамма, например, от 50 миллиграммов до 1 грамма, например, от 100 миллиграммов до 1 грамма, активного соединения.

Активное соединение будет вводиться нуждающемуся в этом пациенту (например, человеку или животному) в количестве, достаточном для достижения желаемого терапевтического эффекта.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Соединения формулы (I) и подгруппы, определенные в данном документе, могут быть полезны для профилактики или лечения ряда болезненных состояний или патологических состояний, опосредованных SHP2. Примеры таких болезненных состояний и патологических состояний описаны выше.

Соединения обычно вводят субъекту, нуждающемуся в таком введении, например, человеку или животному, обычно человеку.

5 Соединения обычно вводят в количествах, которые являются терапевтически или профилактически полезными, и которые обычно нетоксичны. Однако в определенных ситуациях (например, в случае заболеваний, угрожающих жизни) преимущества введения соединения формулы (I) могут перевешивать недостатки любых токсических эффектов или побочных эффектов, и в этом случае может считаться желательным введение соединения в количествах, которые связаны с определенной степенью токсичности.

10 Соединения могут вводиться в течение длительного периода времени для поддержания благоприятных терапевтических эффектов или могут вводиться только в течение короткого периода времени. Альтернативно, их можно вводить непрерывно или способом, обеспечивающим прерывистое введение препарата (например, пульсирующим способом).

15 Обычно, суточная доза соединения формулы (I) может находиться в диапазоне от 100 пикограммов до 100 миллиграммов на килограмм массы тела. Соединения по настоящему изобретению также могут вводиться болюсом или непрерывной инфузией.

Количество вводимого соединения и тип используемой композиции будут соразмерны природе заболевания или физиологического состояния, лечение которого проводится, и будут определяться по усмотрению врача.

20 Может быть благоприятным применение соединения по настоящему изобретению в качестве единственного агента, или комбинирование соединения по настоящему изобретению с другим агентом, действующим по другому механизму, для регулирования роста клеток, воздействуя таким образом на два характеристических признака развития рака. Эксперименты с комбинированным лечением могут проводиться, например, как
25 описано в Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984; 22: 27–55.

Соединения, определенные в данном документе, можно вводить в качестве единственного терапевтического агента или их можно вводить в комбинированной терапии с одним или несколькими другими соединениями (или терапиями) для лечения
30 конкретного болезненного состояния, например, неопластического заболевания, такого как рак, как определено выше. В одном варианте осуществления комбинированная терапия включает соединение формулы I и одно или несколько других противоопухолевых соединений (или терапий) для лечения рака. Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению могут
35 предпочтительно применяться в комбинации с одним или несколькими другими

лекарственными средствами, более конкретно, с другими противоопухолевыми агентами или адъювантами (поддерживающими агентами в терапии) при лечении рака.

Примеры других терапевтических агентов или методов лечения, которые можно вводить вместе (будь то одновременно или через разные промежутки времени) с соединениями

5 формулы (I), включают, без ограничений:

1. Ингибиторы топоизомеразы I;
2. Антиметаболиты и нуклеозидные производные;
3. Агенты, направленные на тубулин, включая алкалоиды барвинка, эпотилоны, тубулин-связывающие агенты и таксаны;
- 10 4. Средства, связывающие ДНК, такие как агенты платины и антрациклины, и ингибиторы топоизомеразы II;
5. Алкилирующие агенты;
6. Моноклональные антитела;
7. Антигормоны, такие как GnRA (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона), антагонисты рецепторов эстрогена, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM), ингибиторы ароматазы, антиандрогены;
- 15 8. Ингибиторы передачи сигналов;
9. Ингибиторы протеасомы;
10. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы;
- 20 11. Рекомбинантные интерфероны и ретиноиды;
12. Нацеленные на хроматин терапии;
13. Лучевая терапия; и/или
14. Другие терапевтические или профилактические средства.

Примеры других терапевтических агентов или методов лечения, которые можно вводить вместе (будь то одновременно или через разные промежутки времени) с соединениями

25 формулы (I), включают, без ограничений:

- I. Соединения платины;
- II. Таксановые соединения;
- III. Ингибиторы топоизомеразы I;
- 30 IV. Ингибиторы топоизомеразы II;
- V. Алкалоиды барвинка;
- VI. Нуклеозидные производные;
- VII. Антиметаболиты;
- VIII. Алкилирующие агенты;
- 35 IX. Другие цитотоксические средства;
- X. Антрациклины, антрацендионы и родственные препараты;
- XI. Эпотилоны;

- XII. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы;
- XIII. Ингибиторы гистон-метилтрансферазы;
- XIV. Антифолаты;
- XV. Цитотоксические антибиотики;
- 5 XVI. Тубулинсвязывающие агенты;
- XVII. Ингибиторы передачи сигналов;
- XVIII. Ингибиторы митотических киназ;
- XIX. Ингибиторы CDK (циклин-зависимых протеинкиназ);
- XX. Ингибиторы пути PI3K/AKT (фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназ B);
- 10 XXI. Ингибиторы ERK (киназы, регулируемой внеклеточными сигналами);
- XXII. Ингибиторы Hsp90 (белка теплового шока с массой 90 кДа);
- XXIII. Моноклональные антитела, производные антител, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки или другие терапевтические белки и родственные агенты;
- 15 XXIV. Антагонисты рецептора эстрогена или селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM) или ингибиторы синтеза эстрогена;
- XXV. Ингибиторы ароматазы и родственные препараты;
- XXVI. Антиандрогены (т.е. антагонисты андрогеновых рецепторов) и родственные агенты;
- 20 XXVII. Гормоны и их аналоги;
- XXVIII. Стероиды;
- XXIX. Стероидный ингибитор 17-альфа-гидроксилазы-17,20-лиазы цитохрома P450 (CYP17);
- XXX. Агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRAs);
- 25 XXXI. Глюкокортикоиды;
- XXXII. Дифференцирующие агенты;
- XXXIII. Ингибиторы пути Hedgehog;
- XXXIV. Ингибиторы дегидрогеназы;
- XXXV. Ингибиторы экспорта 1;
- 30 XXXVI. Ингибиторы полимеразы;
- XXXVII. Ингибиторы фарнезилтрансферазы;
- XXXVIII. Нацеленные на хроматин терапии;
- XXXIX. Лекарственные средства, нацеленные на убиквитин-протеасомный путь, включая ингибиторы протеасом;
- 35 XL. Фотодинамические препараты;
- XLI. Противоопухолевые агенты, полученные из морских организмов;
- XLII. Радиоактивно меченые препараты для радиоиммунотерапии;
- XLIII. Ингибиторы теломеразы;

- XLIV. Ингибиторы матриксных металлопротеиназ;
- XLV. Рекомбинантные интерфероны и интерлейкины;
- XLVI. Селективные модуляторы иммунного ответа;
- XLVII. Терапевтические вакцины;
- 5 XLVIII. Цитокин-активирующие агенты;
- XLIX. Цитокин-конъюгаты;
 - L. Триоксид мышьяка;
 - LI. Ингибиторы рецепторов, связанных с G-белком (GPCR);
 - LII. Ферменты;
- 10 LIII. Ингибиторы репарации ДНК;
- LIV. Агонисты рецептора смерти;
- LV. Другие иммунотерапии;
- LVI. Регуляторы клеточной гибели (апоптоза);
- LVII. Модификаторы или редакторы генов;
- 15 LVIII. Ингибиторы бромодоменов;
- LIX. Лучевая терапия в радикальных, паллиативных или профилактических целях (или в адъювантных или неоадъювантных целях); и/или
- LX. Профилактические средства (добавки); т.е. агенты, которые уменьшают или облегчают некоторые из побочных эффектов, связанных с химиотерапевтическими агентами.
- 20

В одном варианте осуществления комбинированная терапия включает соединение формулы I и одно или несколько других противоопухолевых соединений (или терапий) для лечения рака, необязательно, в сочетании с лучевой терапией и/или профилактическими средствами. В одном варианте осуществления комбинированная терапия включает соединение формулы I в комбинации с лучевой терапией и/или профилактическими средствами.

25

Конкретные примеры противоопухолевых агентов или адъювантов (или их солей) включают, без ограничений, любые из агентов, выбранных из групп (I)-(LIX) и, необязательно, группы (LX) ниже:

- 30 I. Соединения платины, например, цисплатин (необязательно, в сочетании с амифостином), карбоплатин, оксалиплатин, дициклоплатин, гептаплатин, лобоплатин, недаплатин, сатраплатин или тетранитрат триплатина, в частности, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин;
- II. Таксановые соединения, например, паклитаксел, частицы, связанные с белком паклитаксела (абраксан (AbraxaneTM)), доцетаксел, кабазитаксел, ларотаксел;
- 35 ортатаксел, тезетаксел или симотаксел, в частности, паклитаксел, частицы, связанные с белком паклитаксела (AbraxaneTM), или доцетаксел;

- III. Ингибиторы топоизомеразы I, например, соединения камптотецина, например, камптотecin, иринотекан (CPT11), SN-38, топотекан, бриостатин, каллистатин, ногитекан, белотекан, экзатекан, рубитекан или луртотекан, в частности, камптотecin, иринотекан или топотекан;
- 5 IV. Ингибиторы топоизомеразы II, например, противоопухолевые эпиподофиллотоксины или производные подофиллотоксина, например, этопозид, тенипозид, собузоксан, эдотекарин, амонафид, амрубицин или пиксантрон, в частности, этопозид или тенипозид;
- 10 V. Алкалоиды барвинка, например, винбластин, винкристин, липосомальный винкристин (Onco-TCS), винорелбин, виндезин, винфлунин, винвезир, эрибулин или талибластин; в частности, винбластин, винкристин или винорелбин;
- 15 VI. Нуклеозидные производные, например, 5-фторурацил (5-FU, необязательно, в комбинации с лейковорином, например, LV5FU2), гемцитабин, капецитабин, тегафур (необязательно, в комбинации с урацилом, известный как UFT, или в сочетании с гимерацилом и отерацилом калия, известный как TS-1 или S1), кладрибин, цитарабин (Ara-C, цитозинарабинозид), флударабин, клофарабин, неларабин; фородезин, доксифлуридин, галоцитабин, сапацитабин, эмитефур или троксацитабин;
- 20 VII. Антиметаболиты, например, клофарабин, аминоптерин или метотрексат, азациитидин, цитарабин, флоксуридин, пентостатин, тиогуанин, тиопурин, 6-меркаптопурин, гидроксимочевина (гидроксикарбамид) или трифлуридин (необязательно, в комбинации с типирацилом);
- 25 VIII. Алкилирующие агенты, такие как азотистые иприты или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин (BCNU), амбамустин, бендамустин, тиотепа, мелфалан, треосульфат, ломустин (CCNU), бусульфат, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, ифосфамид (необязательно, в комбинации с месна), пипоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, урацил, мехлорэтамин, мехлорэтаминоксид гидрохлорид, метилциклогексилхлорэтилнитрозомочевина, нимустин (ACNU), преднимустин, 30 мехлорэтамин, этоглуцид; стрептозоцин, ирофульвен, митолактол, глюфосфамид, эвофосфамид, этиленимины или метилмеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триметиллоломеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида или триметиллоломеламин (trimethylolomelamine);
- IX. Другие цитотоксические средства, такие как доластатин, элеутеробин, 35 панкратистатин, саркодиктиин А или спонгистатин;
- X. Антрациклины, антрацендионы и родственные препараты, например, даунорубин, доксорубин (необязательно, в комбинации с дексразоксаном), липосомальные препараты доксорубина (например, каеликс (Caelyx™), миоцет

(Myocet™), доксил (Doxil™)), идарубицин, митоксантрон, эпирубицин, амсакрин или валрубицин;

- 5 XI. Эпотилоны, например, иксабепилон, патупилон, BMS-310705, эпотилон А, эпотилон В, дезоксиэпотилон В (также известный как эпотилон D или KOS-862),
- 10 аза-эпотилон В (также известный как BMS-247550), аулималид, изолаулималид или луэтеробин;
- XII. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например, темозоломид, азацитидин, децитабин (отдельно или в комбинации с ингибитором цитидиндезаминазы, таким как цедазурдин) или гвадецитабин (SGI-110);
- 10 XIII. Ингибиторы гистон-метилтрансферазы, например, ингибиторы EZH2, такие как таземетостат, PF-06821497, CPI-1205 или CPI-0209;
- XIV. Антифолаты, например, метотрексат, динарий пеметрексед, ралтитрексед, пралатрексед, эдатрексед или триметрексед;
- 15 XV. Цитотоксические антибиотики, например, антиномицин D, блеомицин, митомицин С, дактиномицин, карминомицин, дауномицин, левамизол, пликамицин, митрамицин, акларубицин, пирарубицин, антрамицин, азасерин, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карзинофилин, хромомицины, деторубицин, эсорубицин, эсперамицины, гелданамицин, марцелломицин, оливомицины, пепломицин, пуромицин, квеламицин, ребеккамицин, родорубицин, стрептонигрин,
- 20 стрептозоцин, туберцидин, динемидин, включая динемидин А, центанамицин (СС-1065), включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин, дуокармицин, включая синтетический аналог пиброзелезин (KW-2189), или зиностатин;
- 25 XVI. Тубулинсвязывающие агенты, например, комбрестатин, колхицины, демеколцин, носкапин или нокодазол;
- XVII. Ингибиторы передачи сигнала, такие как ингибиторы киназы, например, ингибиторы рецепторной тирозинкиназы (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста (ErbB1)), ингибиторы VEGFR (рецептора фактора роста эндотелия сосудов), ингибиторы PDGFR (рецептора фактора роста тромбоцитов), FGFR (рецептора фактора роста фибробластов), ингибиторы Axl, MTKI (многонаправленные ингибиторы киназы), ингибиторы c-Kit, другие ингибиторы ErbB, например, Errb2 (HER2), Errb3 (HER3) или Errb4 (HER4), ингибиторы Trk, ингибиторы Flt3, ингибиторы JAK, ингибиторы RET, ингибиторы MET, ингибиторы Btk, ингибиторы ALK, ингибиторы ROS1, ингибиторы FYN,
- 30 ингибиторы Src, ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы гексокиназы, ингибиторы Raf, ингибиторы ROCK, ингибиторы MEK или ингибиторы PI3K, например, иматиниб, эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб (двойной EGFR/HER2), бригаиниб (ALK/EGFR), осимертиниб (EGFR), альмонертиниб (EGFR), олмутиниб (EGFR), икотиниб
- 35

(EGFR), альфлутиниб (EGFR), лазертиниб (EGFR), зорифертиниб (EGFR), мефатиниб, сутетиниб (EGFR), дасатиниб, лапатиниб, довитиниб (CHIR 258), акситиниб (AG-13736), нилотиниб, вандетаниб, ваталиниб, саракатиниб (AZD-0530), босутиниб, бафетиниб (NS-187), абивертиниб (EGFR, Btk), мобоцертиниб (EGFR, ErbB2), анлотиниб (мультикиназный), авапритиниб (KIT, PDGF), ленватиниб (E-7080) (мультикиназный), пиротиниб (мультикиназный), лонидамин (гексокиназа), BMS-690514, нинтеданиб (тирозинкиназа), понатиниб (мультикиназный), тивозаниб (KRN-951) (мультикиназный), R-1530 (мультикиназный), ваталаниб (PDGF, VEGF), PF-337210 (VEGF), AEE-788 (мультикиназный), тесеватиниб (XL-647) (мультикиназа), K-0706, рипретиниб (KIT, PDGF), дакомитиниб (EGFR, ErbB2/ErbB4), нератиниб (EGFR, ErbB2/ErbB4), варлитиниб (EGFR, ErbB2/ErbB4), тукатиниб (ErbB2/ErbB4)), ларотректиниб (Trk), эрдафитиниб (FGFR), инфигратиниб (FGFR), пемигатиниб (FGFR), рогаратиниб (FGFR), деразантиниб (FGFR), E-7090 (FGFR), HMPL-453 (FGFR), золигратиниб (FGFR), футибатиниб (FGFR), бриваниб (FGFR, VEGFR), Ki 23057 (FGFR), суруфатиниб (FGFR, VEGFR), пазопаниб (GW 786034), цедираниб (KIT, VEGFR, PDGFR), орантиниб (FGF, PDGF, VEGF), H3B-6527, MAX-40279, ICP-105, телатиниб (BAY-57-9352) (KIT, PDGFR, VEGFR), пегаптаниб (VEGFR), семаксаниб (MAPK, VEGFR), квизартиниб (AC-220) (Flt3, KIT, PDGFR), креноланиб (CP 868596) (Flt3, PDGFR), лестауртиниб (мультикиназный), кабозантиниб (XL-184) (VEGFR2, Axl, MET, RET), селперкатиниб (RET), капматиниб (MET), MK-2461 (MET), SU-11274 (MET), PHA-665752 (MET), ибрутиниб (Btk), акалабрутиниб (Btk), асциминиб (Bcr-Abl), флуматиниб (Abl), занубрутиниб (Btk), руксолитиниб (JAK), итацитиниб (JAK), пакритиниб (JAK), момелотиниб (JAK), INCB-52793 (JAK), гусацитиниб (JAK/SYK), илгинатиниб (JAK), цердулатиниб (Syk, JAK), федратиниб (TG-101348) (Flt3, Jak2, RET), тандутиниб (Flt3, KIT, PDGF), пексидартиниб (KIT, Flt3) мидостаурин (Flt3, KIT, PKC), зотирациклиб (FLT3), алектиниб (ALK), кризотиниб (ALK), церитиниб (ALK), лорлатиниб (ALK, Ros1), энтректиниб (ALK, Ros1, TRK), маситиниб (мультикиназный), сорафениб, сунитиниб, вемурафениб (PLX4032 или RG7204), дабрафениб, энкорафениб, регорафениб (BAY-73-4506) (FGFR3, KIT), селуметиниб (AZD6244), траметиниб (GSK121120212), биниметиниб (BRAF, MEK), кобиметиниб (MEK), мирдаметиниб (PD325901) (MEK), рефаметиниб (MEK), упросертиб (AKT, MEK), пимасертиб (MEK), дактолисиб (BEZ235), бупарлисиб (BKM-120; NVP-BKM-120), алпелисиб (BYL719) (PI3), копанлисиб (BAY-80-6946), паксалисиб (путь PI3K/mTOR/AKT), S-49076 (мультикиназный), ригосертиб (мультикиназный), ребастиниб (мультикиназный), ZSTK-474, фимепиностат (CUDC-907) (PI3K и HDAC), апитолисиб (GDC-0980; RG-7422), пиктилисиб (GDC-0941, RG-7321, GNE-477), идеалалисиб (ранее CAL-101, GS 1101, GS-1101, IC87114), серабелисиб

- (MLN1117, INK1117) (PI3K), сапанисертиб (*MLN0128 (INK128)*), дувелисиб (IPI-145, INK1197) (PI3K), ипатасертиб (GDC-0068), афуресертиб, МК-2206, МК-8156, SKLB-1028, LY294002, SF1126 или PI-103, сонолисиб (PX -866), GSK1059615 (PI3K), пиларалисиб (XL147) (PI3K); SF-1126 (мультикиназный) или AT13148 или
- 5 ингибиторы пан-Raf, такие как PLX8394, RAF-265, или другие ингибиторы передачи сигнала, такие как ингибиторы mTOR, включая темсиролимус, эверолимус (RAD 001), и ингибиторы RAS, такие как AMG-510, LY-3499446, MRTX-849 или ARS-3248, или ингибиторы изопренилтрансферазы, такие как антрохинонол;
- XVIII. Ингибиторы митотической киназы, такие как ингибиторы киназы Aurora, например,
- 10 AT9283, барасертиб (AZD1152), данусертиб (PHA-739358), алисертиб (MLN-8237) или CYC-116, или PLK (ингибиторы поло-подобных киназ), такие как PLK-1 или PLK-4, включая ригосертиб, онвансертиб, CYC-140, GSK-461364, CFI-400945 или воласертиб;
- XIX. Ингибиторы CDK, например, AT7519, росковитин, селициклиб, альвоцидиб
- 15 (флавопиридол), абемациклиб, динациклиб (SCH-727965), 7-гидрокситауроспорин (UCN-01), JNJ-7706621, PHA533533, ZK-304709, зотирациклиб или AZD-5438, и включая ингибиторы CDK4, такие как палбоциклиб (PD332991), абемациклиб, динациклиб, лероциклиб, трилациклиб или рибоциклиб (LEE-011);
- XX. Ингибиторы пути PI3K/AKT, включая ингибиторы PKA/B и/или PKB (akt),
- 20 ингибиторы PI3K, ингибиторы mTOR и/или ингибиторы кальмодулина (ингибиторы транслокации forkhead) например, ингибиторы PI3K, такие как апитолисиб, бупарлисиб, копанлисиб, пиктилисиб, дактолисиб, идеалалисиб, серабелисиб, дувелисиб, ипатасертиб, алпелисиб, афуресертиб, паксалисиб, сонолисиб, пиларалисиб, фимепинон (CUDC-907), SKLB-1028, GSK1059615 (PI3K), ZSTK-
- 25 474, GSK-2636771, самотолисиб (LY-3023414), LY294002, SF1126 и PI-103, ингибиторы mTOR, такие как сиролимус (первоначально известный как рапамицин), и аналоги рапамицина, такие как RAD 001 (эверолимус), CCI 779 (темсиролимус), AP23573 и ридафоролимус, или сапанисертиб (MLN0128 (INK128)), двойной ингибитор комплекса I mTOR (mTORC1) и mTORC2, ингибиторы PKA/B
- 30 (или C), например, перифозин, ипатасертиб, упротертиб, афуресертиб, МК-2206, МК-8156, AT13148, капивасертиб (AZD5363), трицирибин, энзастаурин, XL-418, GSK-690693 или RX-0201;
- XXI. Ингибиторы ERK, включая уликсертиниб, ASTX029, LY3214996, LTT462, МК-8353, SCH772984, AZD-0364, ASN-007 или KO-947;
- 35 XXII. Ингибиторы Hsp90, например, оналеспиб (AT13387), гербимицин, гелданамицин (GA), 17-аллиламино-17-десметоксигелданамицин (17-AAG), например, NSC-330507, Kos-953 и CNF-1010, 17-диметиламиноэтиламино-17-десметоксигелданамицина гидрохлорид (17-DMAG), например, NSC-707545 и Kos-

1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021, пероральный пурин), алвеспимицин, ганетеспиб (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) или IPI-504 или пимитеспиб;

XXIII. Моноклональные антитела (неконъюгированные или конъюгированные с
5 радиоизотопами, токсинами или другими агентами, например, цитотоксическими противоопухолевыми агентами, такими как конъюгаты антитело-лекарственное средство), производные антител, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs® или производные Fab) или другие терапевтические
10 белки и родственные агенты, такие как анти-CD, анти-VEGFR, анти-HER2 или анти-EGFR антитела, например, ритуксимаб (CD20), офатумумаб (CD20), ибритумомаб тиуксетан (CD20), GA101 (CD20), тозитумомаб (CD20), велтузумаб (CD20), эпратузумаб (CD22), линтузумаб (CD33), гемтузумаб озогамидин (CD33), алемтузумаб (CD52), галиксимаб (CD80), трастузумаб (антитело HER2),
15 пертузумаб (HER2), трастузумаб-DM1 (HER2), адо-трастузумаб эмтанзин, фам-трастузумаб дерукстекан, эртумаксумаб (HER2 и CD3), цетуксимаб (EGFR), матузумаб (EGFR), панитумумаб (EGFR), нецитумумаб (EGFR), нимотузумаб (EGFR), залутумумаб (EGFR), бевацизумаб (VEGF), рамуцирумаб (VEGFR), катумаксумаб (EPCAM и CD3), абаговомаб (CA125), фарлетузумаб (фолатный рецептор), элотузумаб (CS1), деносумаб (лиганд RANK), фигитумумаб (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), мапатумумаб (рецептор TRAIL), metMAB (met), митумомаб (ганглиозид GD3), наптумомаб эстафенатокс (5T4), силтуксимаб (IL6),
20 занолимумаб (CD4), SGN40 (CD40), фиклатузумаб (анти-HGF), блинатумомаб (модулятор CD3; модулятор CD19 антигена В-лимфоцитов), тафаситамаб-sxix (CD19), брентуксимаб ведотин (CD30), даратумумаб (антитело IgG1-каппа), моксетумомаб, ранибизумаб (анти-VEGF), энфортумаб ведотин, сакитузумаб говитекан, обинутузумаб (CD20), инотузумаб озогамидин (CD22), белантамаб мафодотин, брентуксимаб ведотин (CD30), обинутузумаб (CD20), могамулизумаб (CCR4), полатузумаб ведотин (CD79b), изатуксимаб (CD38), динутуксимаб (GD2),
25 оларатумаб (IMC 3G3, моноклональное антитело PDGF), маргетуксимаб, анти-FGFR мКАТ(IMC-D11), мКАТ против рецептора PDGF-бета (1B3), афлиберцепт (AVE-0005) (ловушка VEGF), или иммуномодулирующие антитела, включая ингибиторы контрольных точек или такие агенты, как антитела, блокирующие CTLA-4 и/или антитела против PD-1 и PD-L1 и/или PD-L2, например, ипилимумаб (CTLA4), MK-3475 (пембролизумаб, ранее ламбролизумаб, анти-PD-1), ниволумаб (анти-PD-1), BMS-936559 (анти-PD-L1), MPDL320A, AMP-514 или MEDI4736 (анти-PD-L1), или тремелимумаб (ранее тицилимумаб, CP-675,206, анти-CTLA-4);
30 атезолизумаб (анти-PDL1), дурвалумаб (анти-PDL1), авелумаб (анти-PDL1),
35

- цемиплимаб (анти-PD-1), пидилизумаб (анти-PD-1); PDR-001 (анти-PD-1), спартализумаб (анти-PD-1), ипилумумаб (анти-CTLA-4), абатацепт (фрагмент антитела и конъюгат с CTLA-4), анти-LAG3, например, релатлимаб, LAG-525, TSR-033, IBI-110 или FS -118, и агенты против OX40 (CD134), например, MOXR0916, MEDI6469, PF-04518600, MEDI0562, BMS 986178, ISB-830, KY-1005 или INCAGN-1949;
- XXIV. Антагонисты рецептора эстрогена или селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM) или ингибиторы синтеза эстрогена, например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен или кеоксифен;
- 10 XXV. Ингибиторы ароматазы и родственные лекарственные средства, такие как эксеместан, анастрозол, летрозол, тестолактон аминоклутетимид, митотан или ворозол; фадрозол, лиарозол, атаместан, форместан, дексааминоклутетимид или трилостан;
- XXVI. Антиандрогены (т.е. антагонисты андрогеновых рецепторов) и родственные агенты, например, бикалутамид, нилутамид, флутамид, ципротерон, кетоконазол, апалутамид, даролутамид или энзалутамид;
- 15 XXVII. Гормоны и их аналоги, такие как медроксипрогестерон, диэтилстилбестрол (также известный как диэтилстилбоэстро́л) или октреотид; финастерид, флудрокортисон, флуоксиместерон, арзоксифен, пасиреотид или вапреотид;
- 20 XXVIII. Стероиды, например, дромостанолон пропионат, мегестрол ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), флуоксиместрон, госсипол, калустерон, эпителиостанол или мепителиостан;
- XXIX. Стероидный ингибитор 17-альфа-гидроксилазы-17,20-лиазы цитохрома P450 (CYP17), например, абиратерон; или фадрозол;
- 25 XXX. Агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRAs), например, абареликс, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, лейпролид ацетат, трипторелин, бусерелин, деслорелин; лейпрорелин или нафарелин;
- XXXI. Глюкокортикоиды, например, преднизон, преднизолон или дексаметазон;
- XXXII. Дифференцирующие агенты, такие как ретиноиды, рексинаиды, витамин D или ретиноевая кислота, и агенты, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты (RAMBA), например, аккутан, алитретиноин, бексаротен или третиноин; фенретинид, изотретиноин или ретинамид RII;
- 30 XXXIII. Ингибиторы пути Hedgehog, такие как гласдегиб, висмодегиб или сонидегиб;
- XXXIV. Ингибиторы дегидрогеназы, такие как ингибиторы изоцитратдегидрогеназы, включая энасидениб, ивосидениб, ворасидениб, IDH-305, олутасидениб, DS-1001b, энфлудениб, ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, включая лафлунимус, бреквинар, ASLAN-003, AG-636, BAY-2402234 или PTC-299; или ингибиторы пируватдегидрогеназы, такие как девимистат или KULA-18;
- 35

- XXXV. Ингибитор экспортина 1, такой как селинексор, элтанексор, вердинексор или фелезонексор; ингибиторы полимеразы, такие как ингибиторы ДНК-или РНК-полимеразы, включая лурбинектедин;
- XXXVI. Ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, типифарниб;
- 5XXXVII. Терапии, нацеленные на хроматин, такие как ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), например, бутират натрия, субероиланилидгидроксамидная кислота (SAHA), депсипептид (FR 901228), дациностат (NVP-LAQ824), R306465/JNJ-16241199, JNJ-26481585, трихостатин А, вориностат, хламидоцин, А-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101, апицидин; белиностат, панобиностат, ромидеписин,
- 10 резминостат, абексиностат, энтиностат, квизиностат, прациностат, тефиностат, моцетиностат, гивиностат или фимепиностат;
- XXXVIII. Лекарственные средства, нацеленные на убиквитин-протеасомный путь, включая ингибиторы протеасом, например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, маризомиб (салиноспирамид а), опрозомиб, убенимекс CEP-18770, MLN-9708 или
- 15 ONX-0912; ингибиторы NEDD8; антагонист HDM2, идасанутлин (RG7388), HDM-201, KRT-232 (AMG-232), нутлин 3а, RG7112, CGM-097, ALRN-6924, Debio-0123, LY-3143921, MI-773 (SAR405838), миладеметан (DS-3032b), APG-115, или BI-907828, или ASTX295 или UBX0101; ингибиторы деубиквитираз (DUB); или ингибиторы убиквитин-специфических протеаз, такие как HBX-41108;
- 20XXXIX. Фотодинамические препараты, например, порфимер натрия или темопорфин;
- XL. Противоопухолевые агенты, полученные из морских организмов, такие как трабектидин;
- XLI. Радиоактивно меченые препараты для радиоиммунотерапии, например, с изотопом, излучающим бета-частицы (например, йод-131, иттрий-90), или
- 25 изотопом, излучающим альфа-частицы (например, висмут-213 или актиний-225), например, ибритумомаб, тозитумомаб йода, альфа-радий 223; иобенгуан, или дотатат лютеция Lu-177;
- XLII. Ингибиторы теломеразы, например, теломестатин;
- XLIII. Ингибиторы матричных металлопротеиназ, например, батимастат, маримастат,
- 30 приностат или метастат;
- XLIV. Рекомбинантные интерфероны (такие как интерферон-γ и интерферон α) и интерлейкины (например, интерлейкин 2), например, альдеслейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон-альфа 2а, интерферон-альфа 2b или пегинтерферон-альфа 2b;
- 35 XLV. Селективные модуляторы иммунной реакции, например, талидомид, или производные талидомида, такие как леналидомид; или помалидомид (ENMD 0995, CC-4047);

- XLVI. Терапевтические вакцины, такие как сипулейцел-Т (Провенж), онковекс (OncoVex), внутривузырная живая БЦЖ, вакцина mDC3, вакцина PEPIDH1M, T-VEC или нацеленная на мутацию IDH1 вакцина;
- XLVII. Цитокин-активирующие агенты включают пицибанил, ромуртид, сизофиран, вирулизин или тимозин;
- XLVIII. Цитокин-конъюгаты, такие как конъюгаты цитокин-токсин, включая таграксифусп;
- XLIX. Триоксид мышьяка;
- L. Ингибиторы рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), например, атрасентан;
- LI. Ферменты, такие как L-аспарагиназа, пегаспаргаза, расбуриказа или пегадемаза;
- LII. Ингибиторы репарации ДНК, такие как ингибиторы PARP, например, олапариб, рупапариб, велипариб, инипариб, INO-1001, AG-014699, ONO-2231; или талазопариб;
- LIII. Агонисты рецептора смерти (например, рецептор ФНО-связанного лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL)), такие как мапатумумаб (ранее HGS-ETR1), конатумумаб (ранее AMG 655), PRO95780, лексатумумаб, дуланермин, CS-1008, апомаб или рекомбинантные лиганды TRAIL, такие как рекомбинантный лиганд TRAIL/Аро2 человека;
- LIV. Другие иммунотерапевтические препараты, такие как онколитические вирусы, такие как талимоген лагерпарепвек (T-VEC); CAR-T-клеточная терапия, такая как CAR-T-клеточная терапия против CD-19, например, тисагенлеклейцел, аксикабтаген, цилолейцел, лизокабтаген, идекабтаген, брексукабтаген аутолейцел (KTE-X19); терапия с использованием модифицированных Т-клеточных рецепторов (TCR-T); агонисты TLR, такие как моталимод, имиквимод, ринтатолимод или резиквимод, или ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ингибиторы PD-1/PD-L1, например, лазертиниб, CA-170, CCX-4503, PCC0208025 (BMS202), GS-4224, INCB-086550, или RRx-001;
- LV. Регуляторы клеточной гибели (апоптоза), включая антагонисты Bcl-2 (В-клеточной лимфомы 2), такие как венетоклакс (ABT-199 или GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, сабутоклакс, обатоклакс и MIM1 и антагонисты IAP, включая LCL-161 (Novartis), Debio-1143 (Debiopharma/Ascenta), AZD5582, биринапант/TL-32711 (TetraLogic), CUDC-427/GDC-0917/RG-7459 (Genentech), JP1201 (Joyant), T-3256336 (Takeda), GDC-0152 (Genentech), ASTX660 или HGS-1029/AEG-40826 (HGS/Aegera); и ингибиторы миелоидноклеточного лейкоза-1 (MCL-1, член семейства BCL2), включая AMG-176, MIK665 и S63845;
- LVI. Модификаторы или редакторы генов, такие как CRISPR/Cas9, нуклеазы цинковых пальцев или синтетические нуклеазы, или TALENs (эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции);

- LVII. Ингибиторы бромодоменов, включая ингибиторы BET, такие как GSK525762, GSK2820151, OTX-015/MK-8628, BMS-986158, CPI-0610, RO6870810/TEN-010, RVX000222, FT-1101, ABBV-075, BAY1238097, INCB054329, INCB057643, PLX51107 или ZEN003694;
- 5 LVIII. Лучевая терапия в радикальных, паллиативных или профилактических целях (или в адъювантных или неоадъювантных целях); и/или
- LIX. Профилактические средства (добавки); т.е. агенты, которые уменьшают или облегчают некоторые из побочных эффектов, связанных с химиотерапевтическими агентами, например
- 10 а) противорвотные средства,
- b) агенты, которые предотвращают или сокращают продолжительность нейтропении, связанной с химиотерапией, и предотвращают осложнения, возникающие из-за снижения уровня тромбоцитов, эритроцитов или лейкоцитов, например, интерлейкин-11 (например, опрелвекин),
- 15 эритропоэтин (ЕРО) (например, эпоэтин альфа, эпоэтин бета) или его аналоги (например, дарбэпоэтин альфа), аналоги колониестимулирующего фактора, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (например, сарграмостим), или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или их аналоги
- 20 (например, филграстим, пегфилграстим, ленограстим, леридистим, миримогестим, молграмогестим, нартограстим),
- c) агенты, которые ингибируют резорбцию костей, такие как деносумаб или бисфосфонаты, например, золедронат, золедроновая кислота, памидронат или ибандронат,
- 25 d) агенты, подавляющие воспалительные реакции, такие как дексаметазон, преднизон или преднизолон,
- e) агенты, используемые для снижения уровней гормона роста и IGF-I (инсулиноподобный фактор роста 1) (и других гормонов) в крови у пациентов с акромегалией или другими редкими гормонопродуцирующими
- 30 опухолями, такие как синтетические формы гормона соматостатина, например, октреотид ацетат, ланреотид,
- f) антитела лекарственных средств, снижающих уровень фолиевой кислоты, такие как лейковорин или фолиновая кислота,
- g) обезболивающие средства, например, опиаты, такие как морфин, диаморфин или фентанил,
- 35 h) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ингибиторы ЦОГ-2, например, целекоксиб, эторикоксиб или лумиракоксиб,
- i) средства против мукозита, например, палифермин,

- j) агенты, которые модулируют метаболизм противоопухолевых препаратов, то есть усилитель фармакокинетики, например, Р450 (например, ингибитор 3А4), такой как кобицистат, или ингибитор цитидиндезаминазы (например, зебуларин, тетрагидроуридин или цедазуридин), или ингибитор тимидинфосфорилазы (например, типирацил); и/или
- к) средства для лечения побочных эффектов, включая анорексию, кахексию, отек или тромбозмимические эпизоды, такие как мегестрол ацетат.

В одном варианте осуществления соединение формулы I комбинируют с ингибитором пути RAS-MAPK, таким как ингибитор BRAF, ингибитор RAF, ингибитор MEK или ингибитор ERK, как описано в данном документе.

Каждое из соединений, присутствующих в комбинациях по изобретению, можно вводить с индивидуально варьирующимися схемами доз и разными путями. Фактически, позология каждого из двух или более агентов может различаться: каждый из них может быть введен в одно и то же время или в разные моменты времени. Специалист в данной области техники на основе своих общих знаний должен знать схемы дозирования и комбинированные методы лечения, которые следует использовать. Например, соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими агентами, которые вводятся в соответствии с их существующей комбинированной схемой. Примеры стандартных комбинированных схем приведены ниже.

Когда соединение формулы (I) вводят в комбинированной терапии с одним, двумя, тремя, четырьмя или более другими терапевтическими агентами (обычно, одним или двумя, чаще одним), соединения можно вводить одновременно или последовательно. В последнем случае два или более соединений будут вводиться в течение периода времени и в количестве и способом, которые достаточны для обеспечения достижения благоприятного или синергетического эффекта. В одном варианте осуществления соединение формулы I вводят пациенту, получающему лечение одним или несколькими лекарственными средствами. Следует понимать, что типичный способ и порядок введения, а также соответствующие величины доз и схемы введения каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретных другого лекарственного средства и соединения по настоящему изобретению, которые вводят, от пути их введения, конкретной опухоли, лечение которой проводят, и конкретного хозяина, получающего лечение.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких других противоопухолевых агентов, при их назначении в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области техники. Указанное соотношение, точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения согласно данному изобретению и другого используемого противоракового агента

(агентов), конкретного состояния, лечение которого проводят, тяжести состояния, лечение которого проводят, возраста, веса, пола, диеты, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарственных средств, которые может принимать индивидуум, как хорошо известно специалистам в данной области техники. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от ответа субъекта, получающего лечение, и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в сочетании с подходящими стандартными схемами химиотерапии, которые могут быть определены специалистом в данной области техники (например, как описано в JCO Clin Cancer Inform 4:60-70), включая, например, PC (паклитаксел и карбоплатин), FR (флударабин и ритуксимаб), CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофамфосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофамфосфамид и ритуксимаб), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), RCVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE), ICE-V (ICE плюс винкристин), R-MCP (ритуксимаб-MCP). или FOLFOX или FLOX (фолиновая кислота, фторурацил и оксалиплатин).

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в сочетании с нехимиотерапевтическими методами лечения, такими как лучевая терапия, фотодинамическая терапия, генная терапия; хирургия и контролируемые диеты. Лучевая терапия может применяться в радикальных, паллиативных, адъювантных, неоадъювантных или профилактических целях.

Соединения по настоящему изобретению также имеют терапевтическое применение для сенсibilизации опухолевых клеток для лучевой терапии и химиотерапии. Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве «радиосенсibilизатора» и/или «хемосенсibilизатора», или их можно вводить в комбинации с другим «радиосенсibilизатором» и/или «хемосенсibilизатором». В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению предназначено для использования в качестве хемосенсibilизатора.

Термин «радиосенсibilизатор» определяется как молекула, которую вводят пациентам в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующему излучению и/или для содействия лечению заболеваний, которые поддаются лечению ионизирующим излучением.

Термин «хемосенсибилизатор» определяется как молекула, которую вводят пациентам в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или содействия лечению заболеваний, которые поддаются лечению химиотерапевтическими средствами.

- 5 Во многих протоколах лечения рака в настоящее время используются радиосенсибилизаторы в сочетании с облучением рентгеновскими лучами. Примеры активируемых рентгеновскими лучами радиосенсибилизаторов включают, без ограничений, следующие: метронидазол, мизонидазол, десметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, 10 никотинамид, 5-бромдезоксимуридин (BUdR), 5-йоддезоксимуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксимуридин (FudR), гидроксимочевина, цисплатин, и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

- Фотодинамическая терапия (ФДТ) раковых заболеваний использует видимый свет в качестве радиационного активатора сенсibiliзирующего агента. Примеры 15 фотодинамических радиосенсибилизаторов включают, без ограничений, следующие: производные гематопорфирина, фотофрин, производные бензопорфирина, этиопорфирин олова, феофорбид-а, бактериохлорофилл-а, нафталоцианины, фталоцианины, фталоцианин цинка, и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

- 20 Радиосенсибилизаторы можно вводить в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, включая, без ограничений: соединения, которые способствуют включению радиосенсибилизаторов в клетки-мишени; соединения, которые контролируют поток терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода к клеткам-мишеням; химиотерапевтические агенты, которые 25 воздействуют на опухоль с дополнительным облучением или без него; или другие терапевтически эффективные соединения для лечения рака или других заболеваний.

- Хемосенсибилизаторы можно вводить в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, включая, без ограничений: соединения, которые способствуют включению хемосенсибилизаторов в клетки-мишени; 30 соединения, которые контролируют поток терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода к клеткам-мишеням; химиотерапевтические агенты, которые воздействуют на опухоль, или другие терапевтически эффективные соединения для лечения рака или другого заболевания. Антагонисты кальция, например, верапамил, могут использоваться в комбинации с противоопухолевыми агентами для обеспечения 35 химиочувствительности опухолевых клеток, устойчивых к принятым химиотерапевтическим агентам, и для усиления эффективности таких соединений при чувствительных к лекарствам злокачественных новообразованиях.

Для применения в комбинированной терапии с другим химиотерапевтическим агентом соединение формулы (I) и один, два, три, четыре или более других терапевтических агентов могут быть, например, объединены вместе в лекарственной форме, содержащей два, три, четыре или более терапевтических агентов, т.е. в единой фармацевтической композиции, содержащей все компоненты. Альтернативно, композиции отдельных терапевтических агентов могут быть составлены по отдельности и представлены вместе в форме набора, необязательно, с инструкциями по их применению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно предлагает комбинированное лекарственное средство, в котором соединение формулы (I) и по меньшей мере один или несколько терапевтических агентов физически связаны. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) и по меньшей мере один или несколько терапевтических агентов: (a) находятся в смеси; (b) являются химически/физико-химически связанными; (c) химически/физико-химически совместно упакованными; или (d) несмешанными, но совместно упакованными или совместно представленными.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) и по меньшей мере один или несколько терапевтических агентов физически не связаны. В дополнительном варианте осуществления, при этом необязательно дополнительно включены (a) инструкции по экстемпоральному объединению соединения формулы (I) и по меньшей мере одного или нескольких терапевтических агентов с образованием физического объединения двух или более соединений; или (b) инструкции по комбинированной терапии соединением формулы (I) и по меньшей мере одним или несколькими терапевтическими агентами; или (c) инструкции по введению популяции пациентов.

Когда индивидуальные агенты представлены в форме набора, указанный набор может включать две или больше отдельных фармацевтических композиций: соединения формулы (I) и одного или нескольких дополнительных фармацевтических соединений. Набор может содержать контейнер для размещения отдельных композиций, такой как разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и пакеты. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по использованию отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в различных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с разными интервалами введения доз, или когда назначающий медицинский специалист желает титровать отдельные компоненты комбинации.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает комбинацию соединения, как определено в данном документе, и другого

терапевтического агента, например, другого терапевтического агента, как определено выше.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, как определено в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем и одним или несколькими терапевтическими агентами, как определено выше.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, одним или несколькими терапевтическими агентами.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению комбинации по настоящему изобретению при изготовлении фармацевтической композиции для ингибирования роста опухолевых клеток.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к продукту, содержащему соединение формулы I и один или несколько противоопухолевых агентов, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении пациентов, больных раком.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при лечении заболевания или состояния, определенного в данном документе, причем пациент получает лечение одним или несколькими другими терапевтическими соединениями.

ПРИМЕРЫ

Далее изобретение будет проиллюстрировано, без ограничений, со ссылками на конкретные варианты осуществления, описанные в приведенных ниже примерах. Названия соединений определяют, например, с использованием пакета программ автоматического наименования, такого как AutoNom (MDL), с использованием правил IUPAC, или используют название, данное поставщиком химикатов. В примерах используются следующие сокращения.

AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
B2pin2	бис(пинаколато)дибор
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
BuLi	бутиллитий
Cbz	карбоксибензил

DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMP	периодинан Десса-Мартина
DMCO	диметилсульфоксид
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ SiH	триэтилсилан
HOAt	1-гидроксиазабензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ИПС	изопропиловый спирт
KO ^t Bu	<i>трет</i> -бутоксид калия
LED	светодиод
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин	минуты
МС	масс-спектрометрия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
NaOEt	этоксид натрия
NaOtBu	<i>трет</i> -бутоксид натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидинон
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
Pd/C	палладий на угле
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)

Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
петрол. эфир	фракция петролейного эфира с температурой кипения 40-60 °C
комн. темп.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
SiO ₂	диоксид кремния
TBAF	тетрабутиламмония фторид
ТФУК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMBE	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMSOTf	триметилсилилтрифторметансульфонат

Методы синтеза

Все исходные материалы и растворители были либо получены из коммерческих источников, либо приготовлены в соответствии с литературными источниками. Если не указано иное, все реакции перемешивали. Органические растворы обычно осушали над безводным сульфатом магния. Гидрогенизацию проводили на гидрогенизаторе Парра, в проточном реакторе с Н-кубом Thales в указанных условиях, или в баллоне с водородом. Микроволновые реакции проводили в микроволновом реакторе CEM Discover and Smithcreator, нагревая до постоянной температуры с использованием микроволнового излучения переменной мощности. Колоночную хроматографию с нормальной фазой обычно проводили на автоматизированной системе флэш-хроматографии, такой как система CombiFlash Companion или CombiFlash RF, используя предварительно набитые картриджи с силикагелем (230-400 меш, 40-63 мкм). Система SCX (сильная катионообменная хроматография) была приобретена у фирмы Supelco и обрабатывалась 1М соляной кислотой перед использованием. Если не указано иное, очищаемую реакцию смесь сначала разбавляли MeOH и подкисляли несколькими каплями AcOH. Этот раствор загружали непосредственно в SCX и промывали MeOH. Требуемый материал затем элюировали путем промывки растворителем, таким как 1% NH₃ в MeOH. Ионнообменная очистка на силикагеле-NH₂ выполнялась на колонках Strata NH₂ (55 мкм, 70 Å), с загрузкой непосредственно на NH₂-колонку и элюированием растворителем, таким как метанол. Колонки Biotage® KP-NH SNAP с силикагелем были приобретены у фирмы Biotage®. Очистку с обращенной фазой проводили с использованием колонок с силикагелем Biotage® SNAP Ultra C18, приобретенных у фирмы Biotage®.

Данные ЯМР

Спектры ^1H ЯМР записывали на спектрометрах Bruker Avance III при 400 МГц, AL400 (400 МГц; производства JEOL), Mercury 400 (400 МГц; производства Agilent Technologies, Inc.) или ЯМР-спектрометре Bruker Avance NEO (400 МГц). В качестве эталонов использовали либо центральные пики хлороформа- d , диметилсульфоксида- d_6 , либо внутренний стандарт тетраметилсилан. Для данных ЯМР, в которых число отнесенных протонов меньше теоретического количества протонов в молекуле, предполагается, что кажущийся отсутствующим сигнал (сигналы) скрыты пиками растворителя и/или воды. Кроме того, в тех случаях, когда спектры были получены в протонных ЯМР-растворителях, происходит обмен протонов NH и/или OH с растворителем и, следовательно, такие сигналы обычно не наблюдаются.

Аналитические и препаративные системы ЖХ-МС

Аналитическая система ЖХ-МС и описание метода

В приведенных далее примерах соединения были охарактеризованы масс-спектрометрией с использованием систем и условий эксплуатации, указанных ниже. В тех случаях, когда присутствуют атомы с разными изотопами и указана одна масса, указанная для данного соединения масса является моноизотопной массой (т.е. ^{35}Cl , ^{79}Br и т.д.).

Shimadzu Nexera

20	Система ВЭЖХ:	Автосамплер Shimadzu SIL-30AC / 2 насоса Shimadzu LC-30AD
	Масс-спектральный детектор:	одноквадрупольный МС Shimadzu LCMS-2020
	Второй детектор:	детектор на диодной матрице Shimadzu SPD-M20A

Режим работы МС

25	Напряжение постоянного тока Qarray:	20 В при ES Pos (-20 В при ES Neg)
	Расход осушающего газа:	20,0 л/мин
	Температура DL (линия десольватации):	300 °C
	Температура нагревательного блока:	350 °C
	Расход распыляющего газа:	1,5 л/мин
30	Диапазон сканирования:	100-750 а.е.м.
	Режим ионизации:	Ионизация электрораспылением с переключением положительного-отрицательного режимов

Система ЖХ-МС Agilent 1290 Infinity II - 6130

35	Система ВЭЖХ:	Agilent 1290 Infinity II
----	---------------	--------------------------

	Масс-спектральный детектор:	Agilent 6130 одноквадрупольный
	Второй детектор:	детектор на диодной матрице Agilent 1290 Infinity II
	<i>Режим работы МС</i>	
	Напряжение на капилляре:	3000 В
5	Фрагментор/Усиление:	70
	Усиление:	1
	Расход осушающего газа:	13,0 л/мин
	Температура газа:	350 °C
	Давление распылителя:	276 кПа (40 psig)
10	Диапазон сканирования:	150-1000 а.е.м.
	Температура газа в оболочке:	360 °C
	Поток газа в оболочке:	10,0 л/мин
	Напряжение в сопле:	300 (режим +ve)/1750 (режим -ve)
	Режим ионизации:	Электрораспылитель Agilent Jet Stream с
15		переключением положительного-отрицательного режимов

Спектры ЖХ-МС альтернативно измеряли с помощью системы SQD производства Waters Corporation, при следующих двух условиях, и были получены значения $[M+H]^+$.

	МС детектирование:	ИЭР положительный
20	УФ-детектирование:	254 нм
	Скорость потока в колонке:	0,5 мл/мин
	Подвижная фаза:	вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)
	Объем впрыска:	1 мкл
	Метод	
25	Колонка:	Acquity BEH, 2,1×50 мм, 1,7 мкм
	Градиент:	
	Время (мин)	вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)
	0	95/5
	0,1	95/5
30	2,1	5/95
	3,0	СТОП

Система препаративной ЖХ-МС и описание метода

Препаративная ЖХ-МС представляет собой стандартный и эффективный метод, используемый для очистки малых органических молекул, таких как соединения, описанные в данном документе. Методы жидкостной хроматографии (ЖХ) и масс-спектрометрии (МС) можно варьировать, чтобы обеспечить лучшее разделение сырых материалов и улучшить обнаружение образцов с помощью МС. Оптимизация метода

препаративной градиентной ЖХ будет включать изменение колонок, летучих элюентов и модификаторов, и градиентов. В данной области техники хорошо известны способы оптимизации препаративных методов ЖХ-МС и последующего их использования для очистки соединений. Такие методы описаны в Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction
5 collecting in preparative LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64, и Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Несколько систем для очистки соединений с помощью препаративной ЖХ-МС описаны
10 ниже, хотя специалисту в данной области будет понятно, что могут использоваться системы и способы, альтернативные описанным. Исходя из информации, представленной в данном документе, или используя альтернативные хроматографические системы, специалист в данной области может очистить соединения, описанные в данном документе, с помощью препаративной ЖХ-МС.

15 Система ЖХ-МС с очисткой по массе

Препаративная ЖХ-МС представляет собой стандартный и эффективный метод, используемый для очистки малых органических молекул, таких как соединения, описанные в данном документе. Методы жидкостной хроматографии (ЖХ) и масс-спектрометрии (МС) можно варьировать, чтобы обеспечить лучшее разделение сырых
20 материалов и улучшить обнаружение образцов с помощью МС. Оптимизация метода препаративной градиентной ЖХ будет включать изменение колонок, летучих элюентов и модификаторов, и градиентов. В данной области техники хорошо известны способы оптимизации препаративных методов ЖХ-МС и последующего их использования для очистки соединений. Такие методы описаны в Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction
25 collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64, и Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Одна такая система для очистки соединений с помощью препаративной ЖХ-МС описана
30 ниже, хотя специалисту в данной области будет понятно, что могут быть использованы системы и способы, альтернативные описанным. В частности, вместо описанных в данном документе способов с обращенной фазой могут быть использованы способы, основанные на препаративной ЖХ с нормальной фазой. Большинство препаративных систем ЖХ-МС используют ЖХ с обращенной фазой и летучие кислотные модификаторы,
35 поскольку этот подход очень эффективен для очистки малых молекул, и потому, что элюенты совместимы с масс-спектрометрией с электрораспылением с положительными ионами. Использование других хроматографических растворов, например, ЖХ с

нормальной фазой, альтернативно забуференной подвижной фазы, основных модификаторов и т.д., как указано в аналитических методах, описанных выше, может использоваться в альтернативных способах очистки соединений.

Система препаративной ЖХ-МС Agilent 1260

5 Оборудование:

Автосамплер: G2260A Prep ALS
Насосы: 2 насоса G1361A Prep для градиента препаративного потока, насос Quat GL V13 для перекачивания модификатора в препаративном потоке и насос Iso G1310B для потока насоса подпитки
10 УФ-детектор: G1365C 1260 MWD
МС детектор: квадрупольный ЖХ-МС G6120B
Коллектор фракций: 2x G1364B 1260 FC-PS
Активный делитель потока G1968D

15 Программное обеспечение:

Agilent OpenLab C01.06

Режим работы МС Agilent:

Напряжение на капилляре: 3000 В

Фрагментор/Усиление: 70/1

20 Поток осушающего газа: 12,0 л/мин

Температура осушающего газа: 275 °C

Давление распылителя: 276 кПа (40 psig)

Температура испарителя: 200 °C

Диапазон сканирования: 125-800 а.е.м.

25 Режим ионизации: электрораспыление, положительный

Колонки:

1. Waters XBridge Prep C18 5 мкм OBD 100x19 мм

Обычно используется для методов с бикарбонатом аммония

2. Waters SunFire Prep C18 OBD 5 мкм 100x19 мм

30 Обычно используется для методов с ТФУК

3. Waters XBridge Prep Phenyl 5 мкм OBD 100x19 мм

Обычно используется для методов с ацетатом аммония при нейтральном pH

4. Supelco Ascentis RP-Amide 5 мкм 100x21,2 мм

Обычно используется для методов с муравьиной кислотой

35 5. Phenomenex Synergi Fusion-RP 4 мкм 100x21,2 мм

Обычно используется для методов с муравьиной кислотой

Элюенты:

Растворитель А: Вода

Растворитель В: Ацетонитрил

Растворитель С: Выбор доступных модификаторов:

- 5 2,5% трифторуксусной кислоты в воде
- 2,5% муравьиной кислоты в воде
- 250 мМ гидрокарбоната аммония в воде, рН 9,4
- 250 мМ ацетата аммония

Составление растворителя:

- 10 90:10 метанол:вода + 0,2% муравьиной кислоты (для всех типов хроматографии)

Методы:

- В зависимости от аналитического следа выбирали наиболее подходящий тип препаративной хроматографии. Типичная процедура заключалась в проведении аналитической ЖХ-МС с использованием типа хроматографии (с низким или высоким рН),
- 15 наиболее подходящего для структуры соединения. Как только аналитический след показывал хорошую хроматографию, выбирали подходящий препаративный метод такого же типа. Типичными условиями проведения для хроматографических методов как с низким, так и с высоким рН были:

Скорость потока: 25 мл/мин

- 20 Градиент: как правило, все градиенты имели начальный шаг 0,4 мин с 95% А + 5% В (с дополнительным модификатором С). Затем в соответствии с аналитическим следом был выбран градиент 6,6 мин для достижения хорошего разделения (например, от 5% до 50% В для соединений с ранним удержанием; от 35% до 80% В для соединений со средним удержанием и т.д.)
 - 25 Промывка: 1,6-минутная стадия промывки проводилась после окончания градиента.
- Расход подпитывающего раствора: 0,8 мл/мин

Растворитель:

Все соединения обычно растворяли в 100% MeOH или 100% ДМСО

- На основании представленной информации, специалист в данной области сможет
- 30 очистить соединения, описанные в данном документе, методом препаративной ЖХ-МС.

Система Waters Fractionlynx

Оборудование:

2767 Двухконтурный автосамплер/коллектор фракций

2525 препаративный насос

CFO (гидравлический переключатель колонок) для выбора колонки
RMA (менеджер реагентов Waters) в качестве насоса подпитки
Масс-спектрометр Waters ZQ
Фотодиодный матричный детектор Waters 2996

5 Масс-спектрометр Waters ZQ

Программное обеспечение:

Masslynx 4.1

Режим работы MC Waters:

	Напряжение на капилляре:	3,5 кВ (3,2 кВ при ES отрицательный)
10	Напряжение на конусе:	25 В
	Температура источника:	120 °C
	Мультипликатор:	500 В
	Диапазон сканирования:	125-800 а.е.м.
15	Режим ионизации:	электрораспыление, положительный или электрораспыление, отрицательный

Альтернативно, препаративную ВЭЖХ-хроматографию с обращенной фазой проводили при следующих условиях.

Колонка: CAPCELL PAK C18 AQ производства фирмы SHISEIDO, 30x50 мм, 5 мкм

	УФ-детектирование:	254 нм
20	Скорость потока в колонке:	40 мл/мин
	Подвижная фаза:	вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)
	Объем впрыска:	1,0 мл
	Основной метод градиента:	вода/ацетонитрил 0% -50% (8 минут)

ЖХ/МСД Agilent InfinityLab

- 25 ЖХ-МС-анализ выполняли с использованием либо Waters X-Select CSH C18 (2,5 мкм, 4,6x30 мм), либо Waters X-Bridge BEH C18 (2,5 мкм, 4,6x30 мм), поддерживаемых при температуре 40 °C и элюируемых с помощью линейного градиента ацетонитрила, соответствующего липофильности соединения, в течение 4 или 15 минут при постоянной скорости потока 2,5 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой либо
- 30 0,1% муравьиную кислоту (колонка CSH C18), либо 10 мМ бикарбоната аммония (колонка BEH C18). ЖХ-УФ-хроматограммы записывали с использованием детектора Agilent VWD или DAD при 254 нм. Масс-спектры регистрировали с использованием детектора Agilent MSD с ионизацией электрораспылением, переключаемой между режимами положительных и отрицательных ионов. Концентрацию образца регулировали для
- 35 получения достаточного УФ-отклика.

Waters Acquity QDa

Анализ СВЭЖХ/МС проводили с использованием колонки Waters Acquity CSH C18 или ВЕН C18 (2,1×30 мм), поддерживаемой при температуре 40 °С и элюируемой линейным градиентом ацетонитрила, подходящим для липофильности соединения, в течение 3 или 10 минут при постоянной скорости потока, равной 0,77 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой либо 0,1% муравьиной кислоты (колонка CSH C18), либо 10 мМ бикарбоната аммония (колонка ВЕН C18). ЖХ-УФ-хроматограммы записывали с использованием детектора Waters Acquity PDA между 210 и 400 нм. Масс-спектры регистрировали с использованием детектора Waters Acquity QDa с ионизацией электрораспылением, переключаемой между режимами положительных и отрицательных ионов. Концентрацию образца регулировали для получения достаточного УФ-отклика.

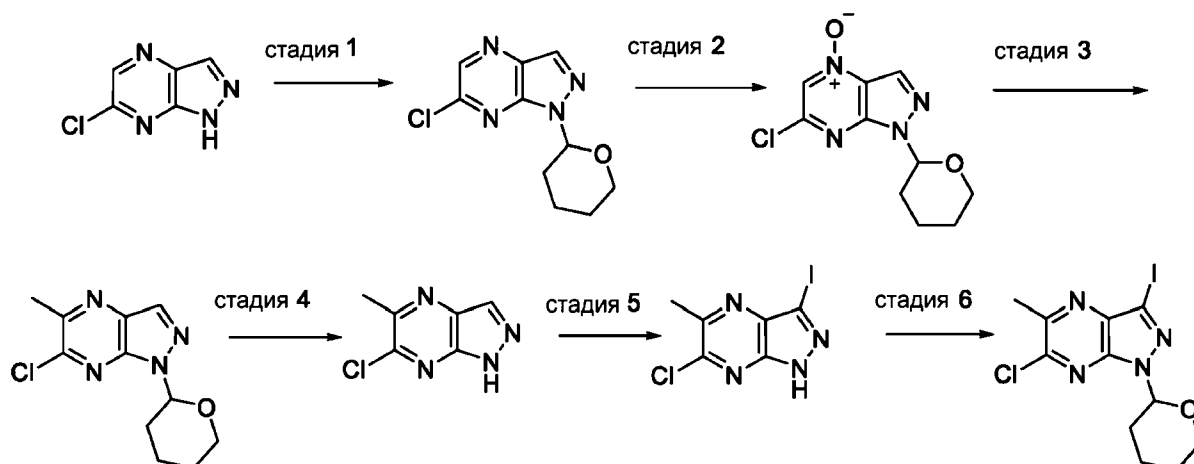
Ахиральная препаративная хроматография

Описанные примеры соединений были подвергнуты очистке ВЭЖХ, где указано, с использованием методов, разработанных в соответствии с рекомендациями, приведенных в Snyder L.R., Dolan J.W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Хиральная препаративная хроматография

Препаративное разделение с использованием хиральных стационарных фаз (CSP) является естественным методом, применяемым для разделения энантиомерных смесей. В равной степени, оно может применяться для разделения диастереомеров и ахиральных молекул. В данной области хорошо известны методы оптимизации препаративного хирального разделения на CSP с последующим их использованием для очистки соединений. Такие методы описаны в Beesley T.E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Синтез 1: 6-Хлор-3-иод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин



Стадия 1: 6-Хлор-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин

Раствор 6-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (17,85 г, 113,7 ммоль) и TsOH·H₂O (0,1 экв.) в ТГФ (150 мл) охлаждали на льду (внутренняя температура ~10 °С). Медленно добавляли дигидропиран (20,6 мл, 227,4 ммоль) в течение 5 минут. Охлаждающую баню удаляли и
5 реакцию смесь перемешивали в течение 90 минут. Добавляли EtOAc (250 мл) и органическую фазу промывали насыщ. NaHCO₃ (150 мл), рассолом, а затем осушали (MgSO₄). Повторяли эту процедуру с еще 17,8 г. Органические слои из обоих экспериментов упаривали, получая ~55 г твердого вещества оранжевого цвета. Добавляли ТВМЕ (40 мл) и гептан (400 мл), и смесь нагревали до 90 °С, а затем давали
10 остыть. Появилось очень небольшое количество коричневого осадка, который удалили фильтрованием. Фильтрат перемешивали до кристаллизации продукта. Продукт собирали фильтрованием, получая партию 1 (20 г) в виде белого кристаллического твердого вещества. Фильтрат концентрировали до ~30 мл, а затем разбавляли гептаном (100 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Партию 2 (15,8 г, белое кристаллическое
15 твердое вещество) собирали фильтрованием. МС: [M+H]⁺ = 239. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 5,95 (дд, J = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 3,94 (квд, J = 13,2, 4,1, 1,9 Гц, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,95 (дкв, J = 13,0, 3,5 Гц, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,62-1,55 (м, 2H).

Стадия 2: 6-Хлор-1-(оксан-2-ил)-1*H*-4λ⁵-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-4-он

6-Хлор-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин (18 г, 75,41 ммоль) растворяли в MeCN (150 мл) и охлаждали на льду. Добавляли порциями комплекс мочевины и пероксида водорода (14,9 г, 158,4 ммоль). Добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (20,9 мл, 150,8 ммоль) в виде раствора в 30 мл (MeCN) в течение 15 минут, поддерживая
20 внутреннюю температуру <10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0-5 °С в течение 30 мин. и затем дали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Образуется густой осадок, и для его мобилизации добавляют еще 50 мл MeCN. Смесь выливали в перемешиваемую смесь 4М тиосульфата натрия (100 мл), NaHCO₃ (50 г твердого вещества) и ледяной воды (300 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли ДХМ (300 мл). Слои ДХМ выделяли, и водный слой дополнительно
30 экстрагировали ДХМ (2 × 100 мл). Слои ДХМ объединяли и промывали водой (200 мл), осушали (MgSO₄) и упаривали досуха. Процесс повторяли с дополнительными 18 г 6-хлор-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина. Неочищенные продукты из обоих опытов объединяли и перекристаллизовывали из EtOAc (300 мл). Кристаллический материал собирали фильтрованием, растворяли в PhMe и упаривали, получая 6-хлор-1-(оксан-2-
35 ил)-1*H*-4λ⁵-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-4-он (11 г, 28%, выход продукта 1) в виде белого кристаллического твердого вещества. Фильтрат концентрировали и растворяли в горячем EtOAc (40 мл). Добавляли гептан (400 мл) и смесь нагревали до растворения всего

материала. Раствору давали остыть, и продукт кристаллизовался. Продукт собирали фильтрацией, растворяли в PhMe и упаривали, получая 6-хлор-1-(оксан-2-ил)-1*H*-4λ⁵-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-4-он (18,46 г, 48%, выход продукта 2). МС: [M+H]⁺ = 255. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 5,91 (дд, J = 10,1, 2,6 Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,93 (дкв, J = 13,1, 3,6 Гц, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 2H).

Стадия 3: 6-Хлор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин

Метилмагнийхлорид (3,0М в диэтиловом эфире) (163 мл, 489 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 часа 15 минут к раствору 6-хлор-1-(оксан-2-ил)-1*H*-4λ⁵-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-4-она (41,5 г, 163 ммоль) в толуоле (833 мл), охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном до -60 °С (внутренняя температура). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 6 ч, затем гасили насыщ. NH₄Cl (400 мл) и разбавляли водой (300 мл) и EtOAc (300 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (300 мл), осушали (MgSO₄) и концентрировали с получением сырого продукта в виде твердого вещества красного цвета (38,6 г). Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) при кипячении с обратным холодильником. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Осадок отделяли фильтрованием, промывали изогексаном (50 мл) с получением бежевого твердого вещества (~17 г). Твердое вещество (сбор 1) еще раз нагревали в ацетонитриле (25 мл) до кипения с обратным холодильником. Раствор охлаждали до комнатной температуры, розово-коричневое твердое вещество отфильтровывали, промывали гексаном (10 мл) и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (11,92 г) в виде твердого вещества розово-коричневого цвета. МС: [M+H]⁺ = 253, 255. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (с, 1H), 5,91 (дд, J = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,94 (дкв, J = 13,1, 3,5 Гц, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 2H).

Стадия 4: 6-Хлор-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин

К суспензии 6-хлор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (33,21 г, 131 ммоль) в метаноле (633 мл) добавляли по каплям раствор хлористого водорода (4,0М в 1,4-диоксане) (128 мл, 513 ммоль). Коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток растворяли в MeOH-CHCl₃ (смесь 1/1; 400 мл), а затем подщелачивали водным раствором NaHCO₃ (55 г в 400 мл). Отделенный водный слой экстрагировали MeOH-CHCl₃ (смесь 1/1; 4×400 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (300 мл), осушали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества бежевого цвета (28,5 г). Материал суспендировали в изогексане (3×200 мл), собирали фильтрацией и сушили под вакуумом при 40 °С в течение ночи с получением 6-

хлор-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (20,73 г, 121 ммоль, выход 92%) в виде твердого вещества бежевого цвета. МС: $[M+H]^+ = 169$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14,13 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 2,68 (с, 3H).

Стадия 5: 6-Хлор-3-иод-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин

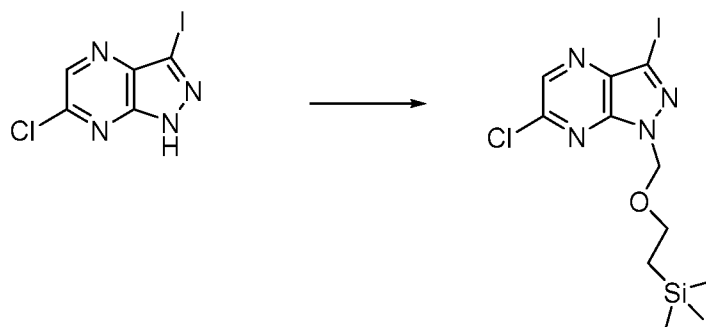
- 5 1-Йодпирролидин-2,5-дион (55,3 г, 246 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (20,73 г, 123 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (409 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к быстро перемешиваемой смеси насыщенного водного раствора тиосульфата натрия (400 мл) и воды (400 мл). Осадок собирали фильтрацией и промывали водой (3×200 мл), и
- 10 изогексаном (100 мл). Твердое вещество растворяли в ТГФ (300 мл), осушали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-3-иод-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (19,42 г, 64,6 ммоль, выход 52,6%) в виде твердого вещества кремового цвета (сушили в вакуумной печи при 40 °С). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Органические слои объединяли, осушали над Na₂SO₄ и
- 15 концентрировали в вакууме, получая коричнево-красную маслянистую жидкость. Добавляли воду (200 мл). Образуется твердое вещество бежевого цвета, которое фильтровали и промывали водой (2×200 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40 °С. 6-Хлор-3-иод-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин (12,86 г, 41,5 ммоль, выход 33,7%) выделяли в виде твердого вещества бежевого цвета. МС: $[M+H]^+ = 295$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14,49 (с, 1H), 2,70 (с, 3H).
- 20

Стадия 6: 6-Хлор-3-иод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин

- 3,4-Дигидро-2*H*-пиран (50 мл, 547 ммоль) и моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (2,085 г, 10,96 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-3-иод-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (32,28 г, 110 ммоль) в ТГФ (647 мл). Смесь перемешивали при комнатной
- 25 температуре в течение ночи. После концентрирования смеси в вакууме при 30 °С до половины объема смесь выливали в раствор NaHCO₃ (36,8 г, 438 ммоль) в воде (300 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (200 мл), осушали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества розово-оранжевого цвета, которое сушили,
- 30 загружали на силикагель и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 330 г; градиентное элюирование 0-100%, ДХМ/гексан) с получением белого твердого вещества (33,98 г). Твердое вещество суспендировали в изогексане (100 мл) и перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали, промывали изогексаном (50 мл) и сушили в вакуумной печи при 40 °С. 6-Хлор-3-иод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин (31,29 г,
- 35 81 ммоль, выход 73,9%) выделяли в виде белого твердого вещества. МС: $[M+H]^+ = 379$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 5,88 (дд, *J* = 10,3, 2,5 Гц, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,94 (дкв, *J* = 13,0, 3,4 Гц, 1H), 1,83-

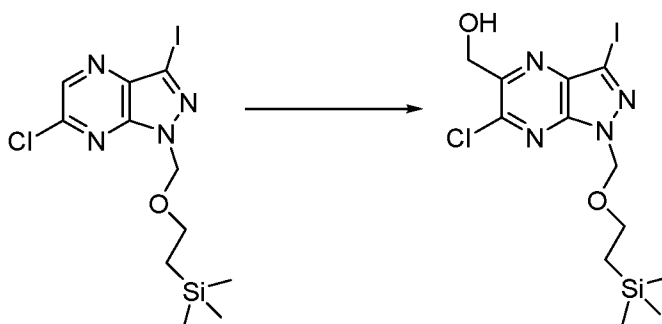
1,71 (м, 1H), 1,64-1,52 (м, 2H).

Синтез 2: 6-Хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиразин



- 5 (2-(Хлорметокси)этил)триметилсилан (56,8 мл, 321 ммоль) добавляли в течение 30 минут к раствору 6-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (75 г, 267 ммоль) и DIPEA (93 мл, 535 ммоль) в ТГФ (1118 мл) при 0 °С. После 18 часов перемешивания реакционную смесь концентрировали в вакууме до желтого раствора, который обрабатывали насыщенным хлоридом аммония (500 мл), затем водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×400 мл).
- 10 Объединенные органические фазы концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле (картридж 1 кг, 0-10% EtOAc/изогексан) с получением 6-хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиразина в виде светло-желтого твердого вещества (сушат в вакуумной печи при 40 °С). МС: $[M+H]^+ = 411$. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,58 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,74-3,63 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 2H), -0,03 (с, 9H).
- 15

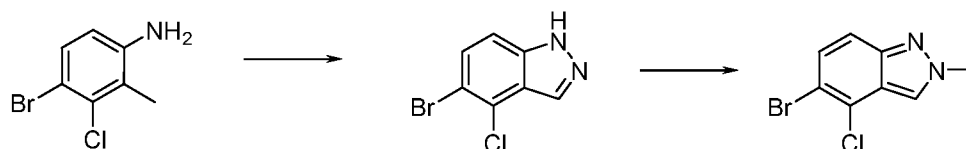
Синтез 3: (6-Хлор-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанол



- К раствору 6-хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (68,5 г, 165 ммоль) в метаноле (700 мл) добавляли нитрат серебра (14 г, 82 ммоль). Смесь нагревали до 40 °С, затем добавляли раствор персульфата натрия (110 г, 462 ммоль) в воде (210 мл) в течение 30 минут. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч, затем охлаждали. Смесь осторожно разбавляли раствором карбоната натрия (49,0 г, 462 ммоль) в воде (2 л) и осадок собирали фильтрованием. Осадок на фильтре
- 25 экстрагировали смесью дихлорметан:метанол (9:1, 1 л), затем концентрировали на

рыхлом силикагеле (150 г). Силикат очищали с помощью хроматографии на силикагеле (1 кг, 0-10% EtOAc/ДХМ) с получением (6-хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанола (27,9 г, 60,8 ммоль, выход 36,8%) в виде белого твердого вещества. МС: $[M+H]^+ = 441$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 5,73 (с, 2H), 5,59 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,68-3,53 (м, 2H), 0,91-0,79 (м, 2H), -0,09 (с, 9H).

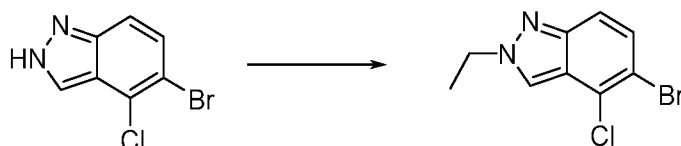
Синтез 4: 5-Бром-4-хлор-2-метил-2H-индазол



Раствор нитрита натрия (58,6 г, 0,85 моль) в воде (98 мл) добавляли в охлажденный на ледяной бане раствор 4-бром-3-хлор-2-метиланилина (150 г, 0,68 моль) в уксусной кислоте (3 л) при механическом перемешивании, и смесь выдерживали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Большую часть растворителя выпаривали, а остаток суспендировали в воде (500 мл) и фильтровали, промывали водой (250 мл $\times$ 4), петролейным эфиром (250 мл $\times$ 4) и сушили в вакууме при 40 $^{\circ}C$, получая 5-бром-4-хлор-1H-индазол (130 г), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 13,61 (1H, с), 8,16 (1H, с), 7,62 (1H, д), 7,53 (1H, дд).

Твердый тетрафторборат триметил оксония (258 г, 1,74 моль) загружали в охлажденный на ледяной бане раствор 5-бром-4-хлор-1H-индазола (367 г, 1,59 моль) в EtOAc (1,9 л), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (1,9 л) и выдерживали в течение 10 мин перед фильтрацией, промывая петролейным эфиром (400 мл $\times$ 2). Осадок с фильтра объединяли с насыщ. бикарбонатом натрия (1,5 л), EtOAc (2 л), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщ. бикарбонатом натрия, осушали ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (236 г). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,53 (1H, с), 7,56 (1H, дд), 7,48 (1H, д), 4,20 (3H, с).

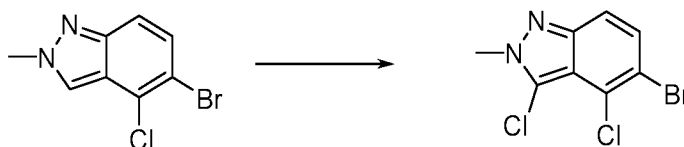
Синтез 5: 5-Бром-4-хлор-2-этил-2H-индазол



Гексафторфосфат триэтил оксония (20 г, 80,6 ммоль) добавляли к 5-бром-4-хлор-1H-индазолу (12,4 г, 53,7 ммоль) в EtOAc (186 мл), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. бикарбонатом натрия (125 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (70 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (70 мл), осушали

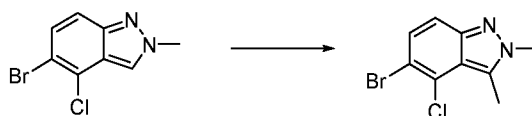
(MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Красно-коричневый остаток обрабатывали активированным углем (12,5 г) в этаноле (125 мл) и EtOAc (125 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (9,88 г). ¹ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 8,58 (1H, с), 7,58 (1H, дд), 7,48 (1H, д), 4,49 (2H, кв), 1,52 (3H, т).

Синтез 6: 5-Бром-3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол



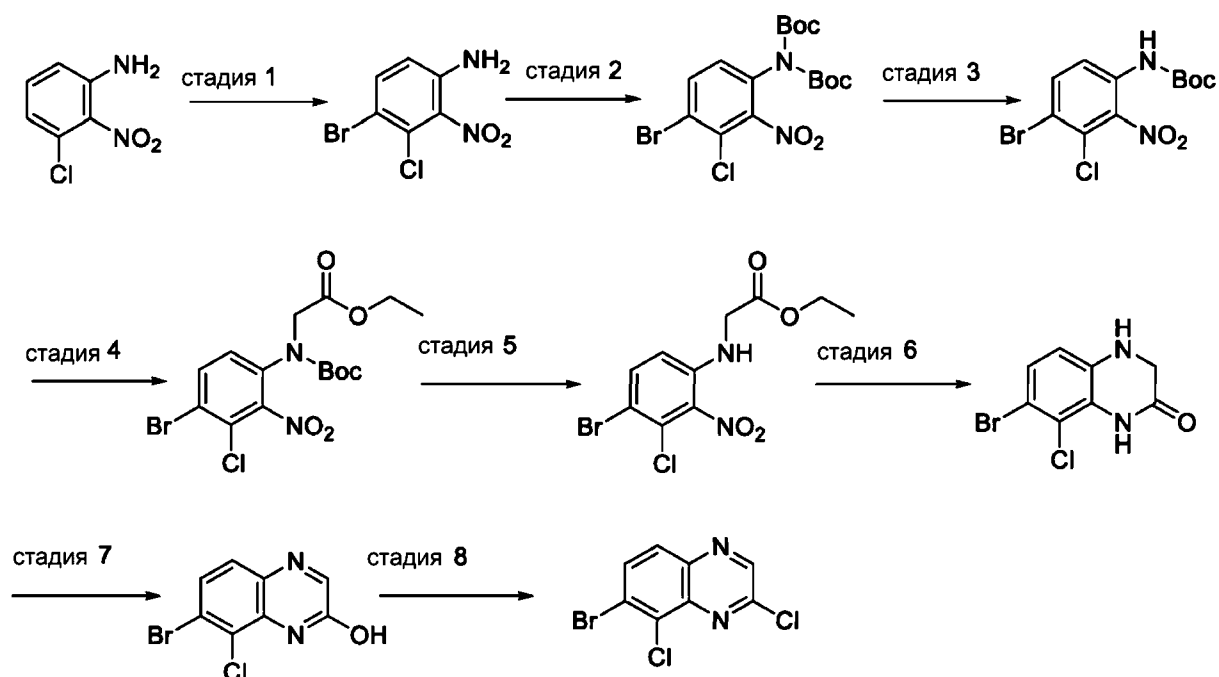
К раствору 5-бром-4-хлор-2-метил-2H-индазола (5 г, 20,3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NCS (N-хлорсукцинимид) (2,99 г, 22,4 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При комнатной температуре добавляли воду (150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок собирали, промывали водой и сушили при 60 °С в течение 3 ч при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (5,63 г). МС: [M+H]⁺ = 279, 281.

Синтез 7: 5-Бром-4-хлор-2,3-диметил-2H-индазол



N-Бутиллитий (2,5М в гексанах, 4 мл, 10,0 ммоль) добавляли к охлажденному (-10 °С) раствору диизопропиламина (1,5 мл, 10,5 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем охлаждали до -78 °С. К этому раствору добавляли раствор 5-бром-4-хлор-2-метил-2H-индазола (2,0 г, 8,15 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь нагревали до 0 °С в течение 10 мин, затем повторно охлаждали до -78 °С. Добавляли иодметан (0,66 мл, 10,6 ммоль), и смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 15-75% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г). МС: [M+H]⁺ = 259, 261, 263.

Синтез 8: 7-Бром-2,8-дихлорхиноксалин



Стадия 1: 4-Бром-3-хлор-2-нитроанилин

В трехгорлой колбе объемом 2 л раствор 3-хлор-2-нитроанилина (60 г, 348 ммоль) в АсОН (600 мл) обрабатывали порциями NBS (N-бромсукцинимид) (61,9 г, 348 ммоль). Полученный оранжевый раствор нагревали при 80 °С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали при перемешивании в ледяную воду (800 мл). Полученный оранжевый осадок собирали фильтрованием, промывали водой (200 мл). Оранжевый остаток собирали и растворяли в EtOAc (500 мл). Раствор осушали над MgSO₄, фильтровали и растворитель концентрировали в вакууме, получая оранжевое твердое вещество (86,5 г). Остаток перекристаллизовывали из смеси 10% EtOAc/изогексан (500 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали изогексаном (100 мл) и сушили в вакууме с получением твердого вещества светло-оранжевого цвета (39,88 г, 158,6 ммоль, 46%). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая оранжевое твердое вещество. Остаток перекристаллизовывали из смеси 10% Ас/изогексан (250 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали изогексаном (50 мл) и сушили в вакууме с получением твердого вещества светло-оранжевого цвета (20 г, 79,53 ммоль, 23%). ¹Н ЯМР в ДМСО-d₆: 7,55 (1Н, д), 6,84 (1Н, д), 6,40 (2Н, с).

Стадия 2: *трет*-Бутил-N-(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамат

В трехгорлой колбе объемом 2 л раствор 4-бром-3-хлор-2-нитроанилина (59,88 г, 226 ммоль) в ТГФ (400 мл) при <10 °С (внутренняя температура, ледяная баня).

обрабатывали порциями раствором ди-*трет*-бутилдикарбоната (99 г, 452 ммоль) в ТГФ (200 мл). Добавляли порциями *N,N*-диметилпиридин-4-амин (2,76 г, 22,62 ммоль) и полученный оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением бледно-коричневого
5 твердого вещества. Остаток растирали с изогексаном (300 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали изогексаном (50 мл) и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (97,5 г, 214 ммоль, выход 94%) в виде липкого бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР в CDCl₃: 7,81 (1H, д), 7,16 (1H, д), 1,45 (18H, с).

Стадия 3: *трет*-Бутил-N-(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)карбамат

- 10 В трехгорлой колбе объемом 2 л раствор *трет*-бутил-N-(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (97,5 г, 214 ммоль) в ДХМ (600 мл) обрабатывали раствором трифторуксусной кислоты (32,9 мл, 427 ммоль) в ДХМ (250 мл). Полученный
оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили до нейтрального pH насыщ. водн. NaHCO₃ (300 мл). Фазы
15 разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 100 мл). Органические экстракты объединяли и осушали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)карбамата (75 г, 212 ммоль, выход 99%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР в CDCl₃: 8,06 (1H, д), 7,72 (1H, д), 7,12 (1H, с), 1,53 (9H, с).

20 Стадия 4. Этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)](трет-бутокси)карбонил]амино]ацетат

- В трехгорлой колбе объемом 1 л суспензию трет-бутил-N-(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)карбамата (75 г, 211 ммоль) и карбоната цезия (138 г, 422 ммоль) в ДМФА (300 мл) при <10 °C (внутренняя температура, ледяная баня) обрабатывали порциями
25 раствором этил-2-бромацетата (24,59 мл, 222 ммоль) в ДМФА (125 мл). Полученную оранжевую суспензию перемешивали при <10 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (300 мл) и водой (300 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 200 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным
рассолом (2 × 100 мл), а затем осушали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в
30 вакууме с получением темно-оранжевой маслянистой жидкости (~100 мл). Темно-оранжевую маслянистую жидкость добавляли к воде (200 мл) при перемешивании. Полученный оранжевый осадок собирали фильтрованием, промывали водой (50 мл) и сушили в вакууме с получением твердого вещества
оранжевого цвета (107 г, 196 ммоль, выход 93%). ¹H ЯМР в DMSO-d₆: 8,14 (1H, д), 7,57 (1H, т), 4,40-3,98 (4H, м), 1,41-1,15
35 (12H, м).

Стадия 5. Этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)амино]ацетат

В трехгорлой колбе объемом 2 л раствор этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)](трет-бутокси)карбонил]амино]ацетата (107 г, 196 ммоль) в ДХМ (600 ммоль). мл) обрабатывали порциями раствором трифторуксусной кислоты (75 мл, 978 ммоль) в ДХМ (200 мл). Полученный оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (700 мл) с последующим медленным добавлением порциями твердого NaHCO_3 (40 г, 476 ммоль) до нейтрального pH. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 250 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (1 × 150 мл), а затем осушали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)амино]ацетат (77,47 г, 184 ммоль, выход 94%) в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета. ^1H ЯМР в DMCO-d_6 : 7,68 (1H, д), 6,78 (1H, д), 6,70 (1H, т), 4,12 (2H, кв), 4,04 (2H, д), 1,20 (3H, т).

Стадия 6: 7-Бром-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-он

В трехгорлой колбе объемом 2 л раствор этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)амино]ацетата (35,93 г, 96 ммоль) в ТГФ (200 мл) и MeOH (200 мл) при 0 °C (внутренняя температура, ледяная баня) обрабатывали порциями раствором дитионита натрия (71,2 г, 409 ммоль) в воде (200 мл). Полученную оранжевую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и медленно добавляли порциями твердый карбонат натрия (65 г, 613 ммоль) до pH 9. MeOH и THF удаляли в вакууме, и водный раствор экстрагировали Me-THF (2 × 250 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (1 × 150 мл), а затем осушали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-бром-8-хлор-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (26,4 г, 96 ммоль, выход 94%) в виде густой массы зеленого цвета. ^1H ЯМР в DMCO-d_6 : 9,93 (1H, д), 7,14 (1H, д), 6,63 (1H, д), 6,40 (1H, шир.с), 3,75 (2H, с).

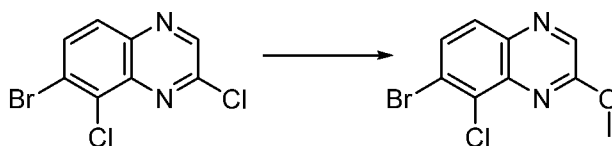
Стадия 7: 7-Бром-8-хлорхиноксалин-2-ол

В трехгорлой колбе объемом 2 л раствор 7-бром-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она (60 г, 174 ммоль) в ТГФ (425 мл) и MeOH (425 мл) при <10 °C (внутренняя температура, ледяная баня) обрабатывали порциями трет-бутоксидом калия (39,1 г, 349 ммоль). Полученную оранжевую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в токе воздуха. Добавляли воду (200 мл) с последующим медленным добавлением AcOH (50 мл). Полученный оранжевый осадок собирали фильтрованием; промывали водой (100 мл), затем TBME (50 мл) и сушили в вакууме с получением 7-бром-8-хлорхиноксалин-2-ола (41,81 г, 155 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета. ^1H ЯМР в DMCO-d_6 : 8,17 (1H, с), 7,69-7,55 (2H, шир.с).

Стадия 8: 7-Бром-2,8-дихлорхиноксалин

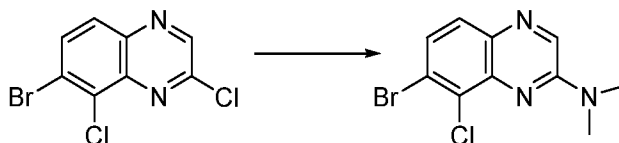
В трехгорлой колбе объемом 1 л суспензию 7-бром-8-хлорхиноксалин-2-ола (35 г, 129 ммоль) в MeCN (300 мл) при 50 °C в атмосфере N₂ обрабатывали по каплям раствором фосфорилтрихлорида (36,2 мл, 388 ммоль) в MeCN (50 мл). Полученную коричневую суспензию нагревали при 80 °C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Темно-коричневую реакционную смесь концентрировали в вакууме и POCl₃ удаляли азеотропной перегонкой с PhMe (250 мл). Коричневый остаток растворяли в MeCN (500 мл) и гасили смесь медленным добавлением в воду (~30 °C). Добавляли EtOAc (500 мл) и смесь фильтровали, получая темно-коричневое твердое вещество. Неочищенное твердое вещество растворяли в EtOAc (200 мл) и объединяли с фильтратом. Фазы разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (1 × 200 мл), а затем осушали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества темно-оранжевого цвета (34,52 г, 96%, неочищенное). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж 330 г, 0-30% ДХМ/изогексан) с получением 7-бром-2,8-дихлорхиноксалина (27,69 г, 99 ммоль, выход 76%) в виде светлого не вполне белого твердого вещества. ¹H ЯМР в DMSO-d₆: 9,13 (1H, д), 8,23 (1H, д), 8,08 (1H, д).

Синтез 9: 7-Бром-8-хлор-2-метоксихиноксалин



7-Бром-2,8-дихлорхиноксалин (2 г, 7,12 ммоль) и карбонат калия (3,94 г, 28,5 ммоль) объединяли в трехгорлой колбе на 100 мл в MeOH (40 мл). Полученную бесцветную суспензию нагревали при 65 °C (внутренняя температура) в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (150 мл) и осадок фильтровали с получением 7-бром-8-хлор-2-метоксихиноксалина (1,79 г, 6,48 ммоль, выход 91%) в виде светлого бесцветного твердого вещества. MS: [M+H]⁺ = 275. ¹H ЯМР в DMSO-d₆: 8,69 (1H, с), 8,00-7,89 (2H, м), 4,10 (3H, с).

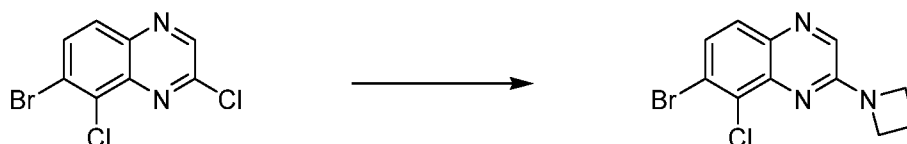
Синтез 10: 7-Бром-8-хлор-N,N-диметилхиноксалин-2-амин



В трехгорлой колбе объемом 100 мл 2M раствор диметиламина в ТГФ (22 мл, 44,0 ммоль) обрабатывали 7-бром-2,8-дихлорхиноксалином (2,01 г, 7,16 ммоль) при 0 °C (внутренняя температура, ледяная баня). Полученный желтый раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в

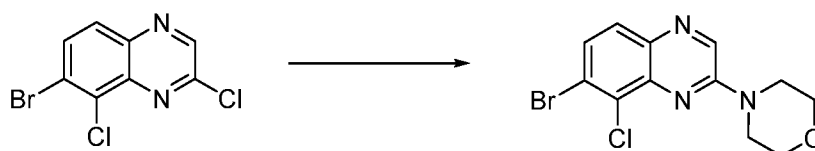
вакууме и распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (1 × 50 мл), а затем осушали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-бром-8-хлор-*N,N*-диметилхиноксалин-2-амин (1,98 г, 6,77 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ = 288. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,29 (с, 6H).

Синтез 11: 2-(Азетидин-1-ил)-7-бром-8-хлорхиноксалин



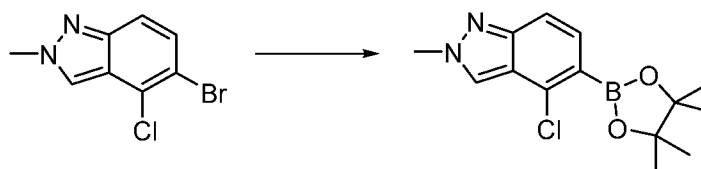
- Азетидин (0,49 мл, 7,20 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-2,8-дихлорхиноксалина (1,00 г, 3,60 ммоль) и триэтиламина (1,00 мл, 7,20 ммоль) в ТГФ (5 мл), и смесь сразу становилась желтой. Перемешивали при комнатной температуре в течение 80 ч, а затем распределяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO₃. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы промывали рассолом, осушали (MgSO₄ + гидрофобная фритта) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (1,05 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 8,36 (1H, с), 7,71 (1H, д), 7,64 (1H, д), 4,28 (4H, т), 2,49-2,41 (2H, м).

Синтез 12: 7-Бром-8-хлор-2-(морфолин-4-ил)хиноксалин



- 7-Бром-8-хлор-2-(морфолин-4-ил)хиноксалин получали из 7-бром-2,8-дихлорхиноксалина и морфолина с использованием процедуры, аналогичной Синтезу 11.

Синтез 13: 4-Хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол



- Метод А

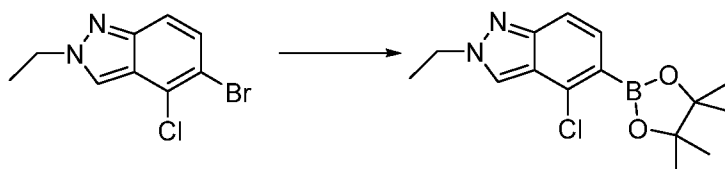
Смесь 5-бром-4-хлор-2-метил-2H-индазола (12,14 г, 49,45 ммоль), бис(пинаколато)дибора (18,83 г, 74,18 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (4,038 г, 4,945 ммоль) и ацетата калия (9,706 г,

98,90 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) дегазировали, продували азотом и перемешивали при 120 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на NH-силикагеле (градиентное элюирование, 0-70%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (14,36 г). МС: $[M+H]^+ = 293, 295$.

Метод В

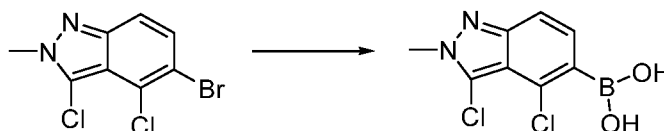
i PrMgCl·LiCl (1,3 М в ТГФ, 63 мл, 82,0 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-4-хлор-2-метил-2*H*-индазола (10,00 г, 40,73 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали на льду до внутренней температуры <5 °С в атмосфере азота. Смесь поддерживали при внутренней температуре ниже 10 °С на протяжении всего добавления, а затем перемешивали при <5 °С в течение 5 часов. Смесь охлаждали до внутренней температуры -10 °С и добавляли изопропоксипинаколборан (25,00 мл, 122,6 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, а затем гасили водой. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl и затем водную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, рассолом, затем осушали ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в IPA (изопропиловый спирт), а затем добавляли воду, чтобы вызвать осаждение. Твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество дополнительно растирали с петролейным эфиром и затем собирали фильтрованием, получая твердое вещество бледно-желтого цвета (10,18 г, 34,79 ммоль, 85%).

Синтез 14: 4-Хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-индазол



Получали как в Синтезе 10 выше с использованием 5-бром-4-хлор-2-этил-2*H*-индазола. МС: $[M+H]^+ = 307$.

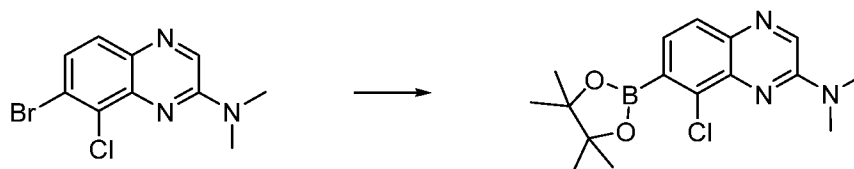
Синтез 15: (3,4-Дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)бороновая кислота



Перемешиваемый раствор 5-бром-3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазола (36,4 г, 130 ммоль) в ТГФ (364 мл) охлаждали до 5 °С (внутренняя температура) в атмосфере азота. Комплекс изопропилмагнийхлорида-хлорида лития в ТГФ (1,3М) (200 мл, 260 ммоль) добавляли по каплям через канюлю в течение 25 минут. Температура оставалась на уровне 5 °С на

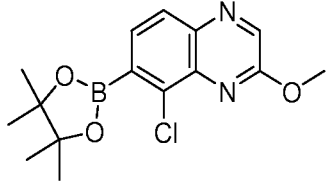
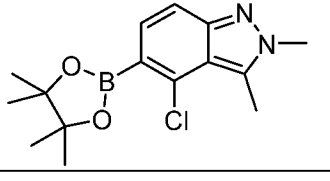
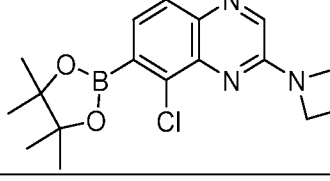
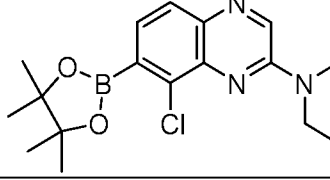
протяжении всего добавления. Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь повторно охлаждали до 5 °С, затем добавляли через канюлю триизопропилборат (100 мл, 431 ммоль) в течение 10 минут. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 5 °С и гасили AcOH (145 мл, 2533 ммоль). Смесь по каплям добавляли в воду (6 л) при перемешивании и осадок собирали фильтрованием, получая сырой продукт. Продукт растворяли в растворе NaOH (10,5 г, 263 ммоль) в воде (350 мл), затем промывали TBME (350 мл). Водный слой обрабатывали 1М HCl (300 мл, 300 ммоль) и осадок собирали фильтрованием, получая (3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)бороновую кислоту (23,9 г, 88 ммоль, выход 67,6%) в виде твердого вещества бежевого цвета. МС: $[M+H]^+ = 245$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (с, 2H), 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H).

Синтез 16: 8-Хлор-*N,N*-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин-2-амин

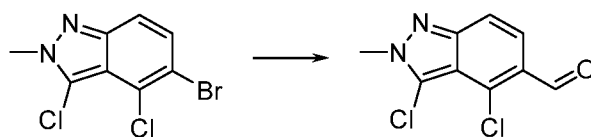


Суспензию бис-пинаколатодибора (2,58 г, 10,16 ммоль), 7-бром-8-хлор-*N,N*-диметилхиноксалин-2-амин (1,98 г, 6,77 ммоль) и ацетата калия (1,994 г, 20,31 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали с использованием трех циклов вакуумирования/заполнения азотом. Затем реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)Cl₂ (0,495 г, 0,677 ммоль) и цикл дегазации повторяли. Полученную суспензию красного цвета нагревали при 100 °С (внутренняя температура) в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж 24 г, 0-100% ДХМ/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (790 мг). МС: $[M+H]^+ = 334$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 3,32 (с, 6H), 1,35 (с, 12H).

Следующие боронаты были получены аналогично

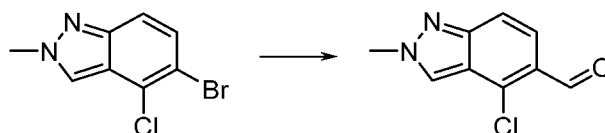
	Название	МС и ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 500 МГц)
	8-хлор-2-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин	МС: [M+H] ⁺ = 321 8,70 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 4,10 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).
	4-хлор-2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол	МС: [M+H] ⁺ = 307 7,42 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 4,06 (д, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,32 (с, 12H).
	2-(азетидин-1-ил)-8-хлор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин	МС: [M+H] ⁺ = 346 8,37 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 4,27 (т, 4H), 2,44 (п, 2H), 1,35 (с, 12H).
	4-(8-хлор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин-2-ил)морфолин	МС: [M+H] ⁺ = 376 8,90 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 3,86–3,74 (м, 8H), 1,36 (с, 12H)

Синтез 17: 3,4-Дихлор-2-метил-2H-индазол-5-карбальдегид



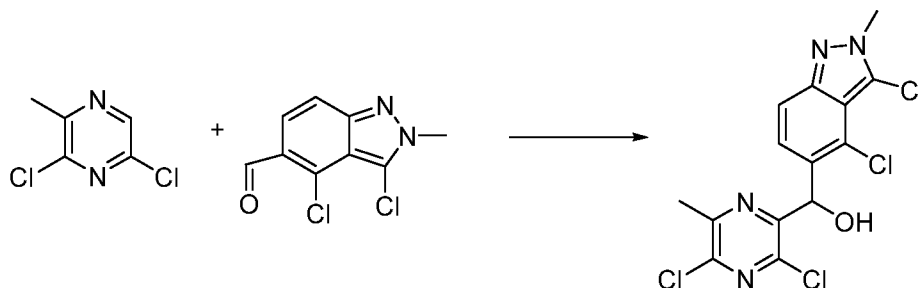
К раствору 5-бром-3,4-дихлор-2-метилиндазола (10,0 г, 35,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) прибавляли комплекс изопропилмагнийхлорид-хлорид лития (1,3 моль/л в ТГФ, 55 мл, 71,4 ммоль) при 0 °С, а затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Затем при той же температуре добавляли ДМФА (11,0 мл, 143 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, гасили насыщ. водным NH₄Cl и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт суспендировали в EtOAc/гептане (1:1, 10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Осадок собирали, промывали гексаном и сушили при 50 °С в течение 3 ч при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (5,50 г). МС: [M+H]⁺ = 229, 231.

Синтез 18: 4-Хлор-2-метил-2H-индазол-5-карбальдегид



4-Хлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегид получали из 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола с использованием процедуры, аналогичной Синтезу 17 выше. МС: $[M+H]^+ = 195$.

Синтез 19: (3,4-Дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-(3,5-дихлор-6-метилпиазин-2-ил)метанол



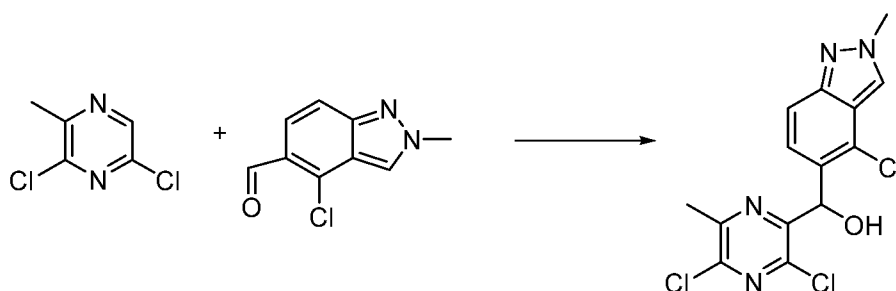
5

К раствору 3,5-дихлор-2-метилпиазина (391 мг, 2,40 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли комплекс 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагнийхлорид-лития хлорид (1 моль/л в ТГФ, 2,88 мл, 2,88 ммоль) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. После перемешивания в течение 45 минут к смеси добавляли при той же температуре 3,4-дихлор-2-метилиндазол-5-карбальдегид (500 мг, 2,18 ммоль), а затем перемешивали при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После гашения насыщ. водным NH_4Cl , смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали с получением коричневого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг) в виде бледно-желтого аморфного вещества. МС: $[M+H]^+ = 391, 393$.

10

15

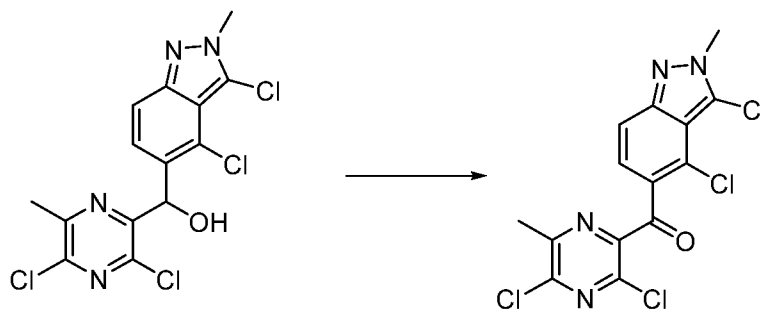
Синтез 20: (4-Хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-(3,5-дихлор-6-метилпиазин-2-ил)метанол



20

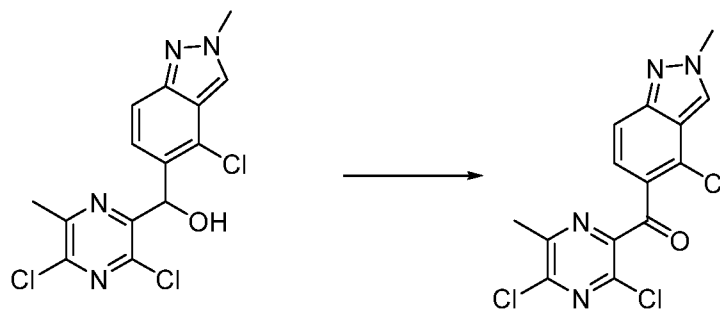
Указанное в заголовке соединение получали из 4-хлор-2-метилиндазол-5-карбальдегида и 3,5-дихлор-2-метилпиазина с использованием процедуры, аналогичной Синтезу 19, описанному выше. МС: $[M+H]^+ = 357$.

Синтез 21: 3,4-Дихлор-5-(3,5-дихлор-6-метилпиазин-2-карбонил)-2-метил-2Н-индазол



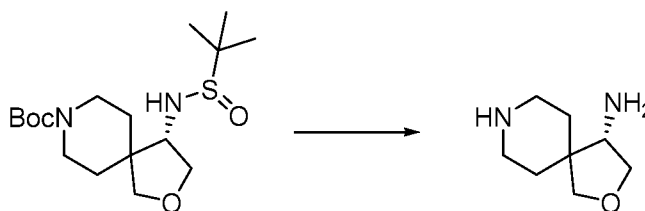
Оксид марганца(IV) (1,93 г, 19,5 ммоль) добавляли к раствору (3,4-дихлор-2-метилиндазол-5-ил)-(3,5-дихлор-6-метилпиразин-2-ил)метанола (510 мг, 1,301 ммоль) в хлороформе (10,2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество оксида марганца(IV) (1,93 г, 19,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали с получением твердого вещества бледно-желтого цвета, которое суспендировали в гексане, собирали фильтрованием, сушили в вакууме при 50 °С с получением указанного в заголовке соединения (490 мг). МС: $[M+H]^+ = 389, 391$.

Синтез 22: 4-Хлор-5-(3,5-дихлор-6-метилпиразин-2-карбонил)-2-метил-2H-индазол



К перемешиваемому раствору (4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-(3,5-дихлор-6-метилпиразин-2-ил)метанола (0,32 г, 0,895 ммоль) в ДХМ (8,95 мл) добавляли при комнатной температуре оксид марганца(IV) (1,56 г, 17,9 ммоль). Суспензию перемешивали в течение ночи, после чего ее фильтровали, промывали ДХМ (3×) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,231 г), которое использовали без дальнейшей очистки, МС: $[M+H]^+ = 355$.

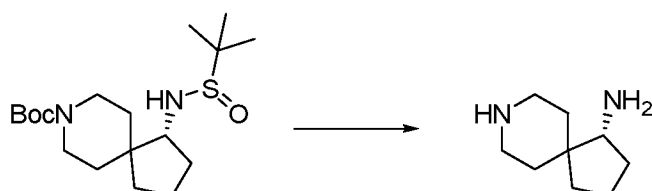
Синтез 23: (S)-2-Окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин



К раствору *трет*-бутил-(4S)-4-((*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,28 ммоль), полученного способом,

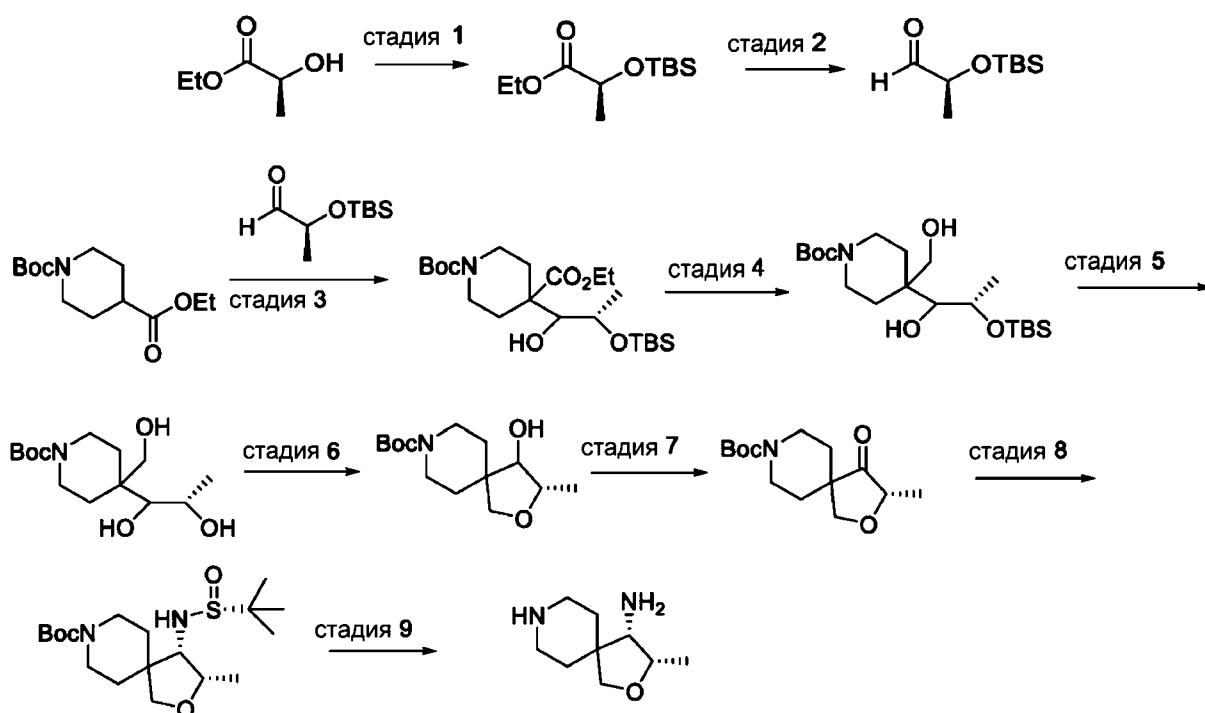
описанным в WO2016203405, в MeOH (1 мл) добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (0,70 мл, 2,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и полученную
 5 неочищенную соль (S)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина использовали без дополнительной очистки. МС: $[M+H]^+ = 157$.

Синтез 24: (1R)-8-Азаспиро[4.5]декан-1-амин



Снимали защиту с *трет*-бутил-(1R)-1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата, полученного способом, описанным в WO2016203405, с использованием процедуры, аналогичной Синтезу 23. Полученную бис-гидрохлоридную
 10 соль (1R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина использовали без дополнительной очистки.

Синтез 25: (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина гидрохлорид



Стадия 1: Этил-(2S)-2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]пропаноат

Реакционную смесь этил-(2S)-2-гидроксипропаноата (95,0 г, 0,8 моль) в ДХМ (1 л) охлаждали до 0 °C, затем добавляли имидазол (81,6 г, 1,2 моль) и TBSCl (*трет*-бутилдиметилхлорсилан) (133,3 г, 0,88 моль), перемешивали при температуре окружающей среды в течение примерно 1,5 часов. Реакционную смесь выливали в воду
 20 (1,0 л), экстрагировали ДХМ (2 × 500 мл), затем промывали рассолом, осушали над

Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 50/1 до 20/1) с получением продукта (180,0 г, 97%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 4,33 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 1,44 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,97 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

5 Стадия 2: (2S)-2-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]пропаналь

Раствор этил-(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаноата (131,0 г, 0,56 моль) в толуоле (800 мл) охлаждали до -60 °C, добавляли по каплям DIBAL-H (1,5M, 560 мл, 0,85 моль), затем перемешивали при -60 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (800 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл), промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Его использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: 1-трет-Бутил-4-этил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]пиперидин-1,4-дикарбоксилат

Раствор диизопропиламина (65,0 г, 0,64 моль) в ТГФ (400 мл) охлаждали до -20 °C. Добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5M, 224 мл, 0,56 моль), затем перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. Добавляли по каплям 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (110,0 г, 0,43 моль) в ТГФ (200 мл) при -10 °C, затем перемешивали при температуре от -10 °C до температуры окружающей среды в течение 1 ч под N₂. (2S)-2-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]пропаналь (120,0 г, 0,64 моль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям при -10 °C, затем перемешивали при температуре от -10 °C до 0 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. NH₄Cl (1 л), экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл), объединенную фазу EtOAc промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 50/1 до 30/1 до 20/1) с получением продукта (70,0 г, 37%) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,29-4,09 (м, 2H), 4,06-3,88 (м, 2H), 3,79 (д, 1H), 3,60-3,48 (м, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,66-2,25 (м, 1H), 2,24-1,94 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,50-1,37 (м, 9H), 1,34-1,18 (м, 5H), 1,12 (д, 3H), 0,91 (с, 10H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 4: трет-Бутил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 1-трет-бутил-4-этил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (70,0 г, 0,157 моль) в ТГФ (700 мл) добавляли LiBH₄ (2M, 118 мл, 0,236 моль) при 0 °C, затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь выливали в воду (500 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут, экстрагировали EtOAc (2 × 300 мл), промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт (60,0 г). Его использовали на следующей стадии

без очистки.

Стадия 5: *трет*-Бутил-4-[(2S)-1,2-дигидроксипропил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлажденному (0 °C) раствору *трет*-бутил-4-[(2S)-2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (60,0 г, 0,149 моль) в ТГФ (600 мл) добавляли TBAF (тетрабутиламмония фторид) (1M, 223 мл, 0,223 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Добавляли NaHCO₃ (водн., 600 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут, экстрагировали EtOAc (2 × 300 мл), промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 50/1 до 30/1) с получением продукта (37,0 г, 86%) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,02-3,87 (м, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,36 (д, 4H), 3,10 (с, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,40 (с, 10H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 6: *трет*-Бутил-(3S)-4-гидрокси-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

К охлажденному льдом раствору *трет*-бутил-4-[(2S)-1,2-дигидроксипропил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (37,0 г, 0,127 моль) в ТГФ (400 мл) добавляли порциями NaN (17,8 г, 0,44 моль), затем добавляли раствор TsCl (25,5 г, 0,134 моль) в ТГФ (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в лед и NH₄Cl (водн., 600 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 400 мл), промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 50/1 до 30/1) с получением продукта (20,0 г, 58%) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,94-3,57 (м, 4H), 3,45 (д, 1H), 2,96 (с, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,42 (с, 10H), 1,29 (м, 4H).

Стадия 7: *трет*-Бутил-(3S)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

К охлажденному льдом раствору *трет*-бутил-(3S)-4-гидрокси-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (20,0 г, 0,074 моль) в ДХМ (200 мл) добавляли порциями DMP (периодат Десса-Мартина) (37,5 г, 0,088 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, выливали в NaHCO₃ (водн.), экстрагировали ДХМ, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением продукта (19,0 г, 95%) в виде желтой маслянистой жидкости. Его использовали непосредственно на следующей стадии.

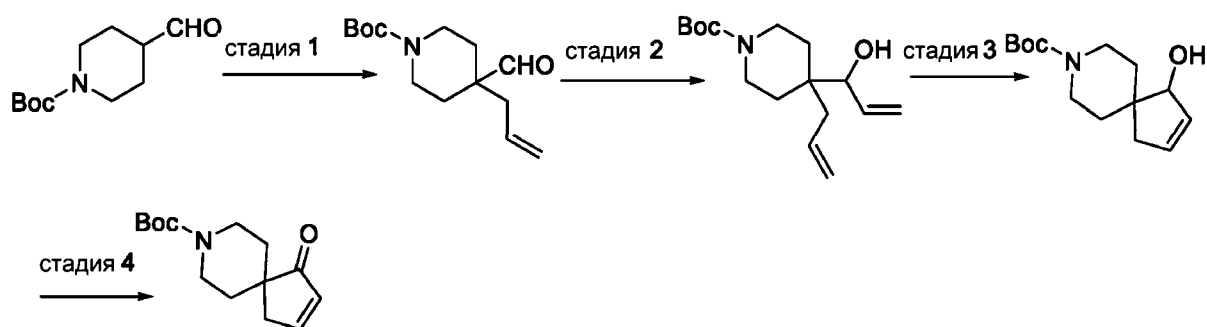
Стадия 8: *трет*-Бутил-(3S,4S)-3-метил-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (11,0 г, 0,04 моль) в ТГФ (250 мл) добавляли (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (9,9 г, 0,08 моль), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (36,5 г, 0,16 моль), и реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С, добавляли по каплям LiBH_4 (2М, 30 мл, 0,06 моль), затем перемешивали при -10 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в лед и NH_4Cl (водн., 300 мл) и EtOAc (300 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин, затем фильтровали через целит. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 300 мл), промывали рассолом, осушали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/ EtOAc = от 10/1 до 5/1 до 3/1 до 2/1) с получением продукта (7,0 г, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 5,07 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,74 (м, 3H), 3,37 (д, 3H), 2,84 (с, 2H), 1,69-1,50 (м, 2H), 1,39 (с, 11H), 1,15 (с, 9H), 1,06 (м, 3H).

Стадия 9: (3*S*,4*S*)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин гидрохлорид

К раствору *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-3-метил-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (5,8 г, 15,5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl /диоксан (4М, 39 мл, 155 ммоль), затем перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в воде (50 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Водную фазу сушили вымораживанием с получением HCl -соли продукта (4,0 г) в виде желтого твердого вещества. MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 4,44 (м, 1H), 4,05-3,88 (м, 2H), 3,67 (с, 1H), 3,58-3,39 (м, 2H), 3,22-3,01 (м, 2H), 1,98 (м, 4H), 1,34 (с, 3H).

Синтез 26: *трет*-Бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат



25 Стадия 1: *трет*-Бутил-4-формил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Реакционную смесь *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1200,0 г, 5,63 моль) в ТГФ (10 л) охлаждали до -25 °С, затем добавляли аллилбромид (816,5 г, 6,75 моль), а потом порциями *t*-BuOK (757,8 г, 6,75 моль). Реакционную смесь перемешивали при -25 ~ -15 °С в течение примерно 45 минут, затем выливали в ледяной NH_4Cl (водн., 8 л), экстрагировали EtOAc , промывали рассолом, осушали над Na_2SO_4 и концентрировали

в вакууме. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 50/1 до 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (920,0 г, 64,5%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (CDCl₃): 9,49 (1H, с), 5,63 (1H, м), 5,09 (2H, м), 3,79 (2H, м), 2,96 (2H, м), 2,23 (2H, д), 1,93 (2H, м), 1,44 (10H, м).

Стадия 2: *трет*-Бутил-4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-4-формил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (400,0 г, 1,58 моль) в ТГФ (4 л) охлаждали до -60 °С, добавляли винилмагния бромид (1,90 л, 1,90 моль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в NH₄Cl (водный, 5 л), экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением продукта (426,0 г, 95,8%) в виде коричневой маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (CDCl₃): 5,93 (2H, м), 5,24 (2H, м), 5,07 (2H, т), 4,00 (1H, д), 3,69 (2H, м), 3,12 (2H, м), 2,30 (1H, м), 2,19 (1H, м), 1,74 (1H, м), 1,60-1,53 (2H, м), 1,49 (11H, м).

Стадия 3: *трет*-Бутил-1-гидрокси-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат

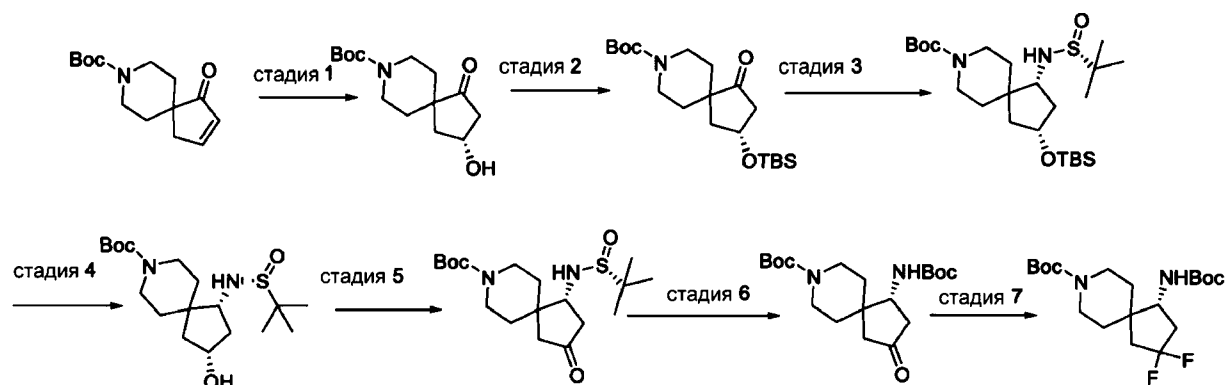
К раствору *трет*-бутил-4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 35,3 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли GrubbsII (катализатор Граббса 2-го поколения) (0,91 г, 1,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 7 ч. Смесь очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1 до 5/1) с получением желаемого продукта (7,1 г, 78,9%) в виде коричневой маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (CDCl₃): 5,92 (1H, м), 5,83 (1H, м), 4,30 (1H, с), 3,58 (2H, м), 3,16 (2H, м), 2,22 (2H, дд), 1,74 (2H, м), 1,46-1,76 (12H, м).

Стадия 4: *трет*-Бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-1-гидрокси-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилата (100,0 г, 0,39 моль) в ДХМ (600 мл) охлаждали до 0 °С, затем добавляли реагент Десса-Мартин (184 г, 0,43 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (1,8 л) и NaHSO₃ (1,5 л), экстрагировали ДХМ, объединенные фазы ДХМ промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Неочищенный продукт выливали в смесь петролейного эфира/EtOAc = 4:1 и перемешивали в течение ночи, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (57,6 г, 58%) в виде бледно-красного твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,6 (1H, м), 6,18 (1H, м), 4,09 (2H, шир.с), 2,90 (2H, м), 2,61 (2H, с), 1,77 (2H, м), 1,46 (9H, с), 1,27 (2H, д).

Синтез 27: *трет*-Бутил-(1*R*)-1-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



Стадия 1: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-гидрокси-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

5 Реакцию проводили тремя партиями.

Смесь CuCl (0,59 г, 6,0 ммоль), (*S*)-Tol-BINAP (4,05 г, 6,0 ммоль), *t*-BuONa (0,57 г, 6,0 ммоль) в ТГФ (450 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли B₂pin₂ (55,6 г, 0,22 моль) в ТГФ (250 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли *трет*-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат (50,0 г, 0,2 моль) в ТГФ (250 мл) и MeOH (12,7 г, 0,4 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (1 л) и NaBO₃ (153,1 г, 0,99 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Три партии объединяли, фильтровали, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Неочищенный продукт суспендировали в EtOAc и перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, фильтровали и сушили, получая часть продукта (79,3 г). Фильтрат концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1 до 3/1) с получением другой части продукта (37,5 г) в виде белого твердого вещества.

20 ¹H ЯМР (CDCl₃): 4,62 (1H, м), 3,89 (2H, м), 3,03 (2H, м), 2,63 (1H, дд), 2,43 (1H, дд), 2,10 (1H, м), 1,63 (3H, м), 1,45 (9H, с), 1,30 (3H, м).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[[*трет*-бутилдиметилсилил]окси]-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

25 К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-гидрокси-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (100,0 г, 0,37 моль) в ДМФА (900 мл) добавляли имидазол (37,9 г, 0,56 моль), TBSCl (67,2 г, 0,46 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (5 л), экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, очищали на колонке с

диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1 до 3/1) с получением продукта (118,7 г, 79,4%) в виде желтой маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (CDCl₃): 4,44 (1H, м), 3,83 (2H, д), 2,95 (2H, м), 2,31 (1H, дд), 2,27 (1H, дд), 2,03 (2H, м), 1,93 (1H, м), 1,71 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,21 (2H, м), 0,82 (9H, с), 0,03 (9H, с).

5 Стадия 3: ***трет*-Бутил-(1*R*,3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат**

К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (120,0 г, 0,31 моль) в ТГФ (2 л) добавляли сульфинамид (75,8 г, 0,61 моль), Ti(OEt)₄ (285,4 г, 1,25 моль), и реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -60 °С, добавляли по каплям LiBH₄ (940 мл, 0,94 моль) и перемешивали при -60 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в NH₄Cl (водн.), экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 5/1 до 3/1) с получением
15 продукта (59,7 г, 39%) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (CDCl₃): 4,29 (1H, м), 3,90 (2H, д), 3,76 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,02 (2H, м), 2,33 (1H, м), 1,60-1,80 (7H, м), 1,44 (9H, с), 1,20 (9H, с), 0,86 (9H, с), 0,034 (6H, с).

Стадия 4: *трет*-Бутил-(1*R*,3*R*)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

20 К раствору *трет*-бутил-(1*R*,3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (38,0 г, 77,74 ммоль) в ТГФ (230 мл) добавляли TBAF (155,5 мл, 155,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в
25 вакууме, очищали на колонке с диоксидом кремния (ДХМ/MeOH = от 50/1 до 30/1 до 20/1) с получением желаемого продукта (26,1 г, 89,7%) в виде коричневой маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 5,06 (1H, м), 4,68 (1H, д), 4,03 (1H, м), 3,78 (2H, м), 3,06 (1H, м), 2,73 (2H, м), 2,15 (1H, м), 1,61 (4H, м), 1,39 (10 H, м), 1,26 (2H, м), 1,20 (9H, с).

30 Стадия 5: ***трет*-Бутил-(1*R*)-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-3-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат**

К раствору *трет*-бутил-(1*R*,3*R*)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (23,3 г, 0,062 моль) в ДХМ (500 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (39,6 г, 0,093 моль) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃, фильтровали через целит.
35 Фильтрат экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на

колонке с диоксидом кремния ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = от 50/1 до 40/1 до 30/1 об./об.) с получением продукта (21,44 г, 92,4%) в виде желтой маслянистой жидкости.

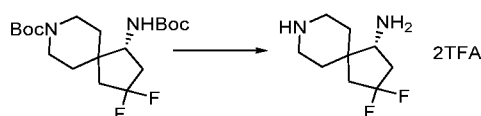
Стадия 6: *трет*-Бутил-(1*R*)-1-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-3-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

5 К раствору *трет*-бутил-(1*R*)-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-3-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (10,00 г, 0,027 моль) в диоксане (200 мл) добавляли HCl (6М в диоксане, 200 мл) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь нейтрализовали твердым NaHCO_3 до pH = 9, добавляли W_2O_3 (23,44 г, 0,11 моль). Смесь перемешивали при 10 комнатной температуре, поддерживая pH ≥ 9 . Смесь гасили насыщенным водным NaHCO_3 , фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (ДХМ/MeOH = от 50/1 до 40/1 до 30/1) с получением продукта (21,44 г, 92,4%) в виде желтой маслянистой жидкости.

15 **Стадия 7: *трет*-Бутил-(1*R*)-1-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат**

К раствору *трет*-бутил-(1*R*)-1-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-3-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,00 г, 2,71 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли реагент Deохо Fluor (бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид) (2,40 г, 10,85 ммоль) при 0 °C, 20 затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при 50 °C в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным NaHCO_3 на бане с ледяной водой, экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 20/1 до 15/1 до 10/1 об./об.) с 25 получением продукта (600,0 мг, 56,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3): 4,55 (1H, д), 4,01-3,93 (3H, м), 2,85 (2H, д), 2,56 (1H, м), 2,26 (1H, м), 2,02 (2H, м), 1,66 (1H, м), 1,44 (21H, с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -86,45 (д).

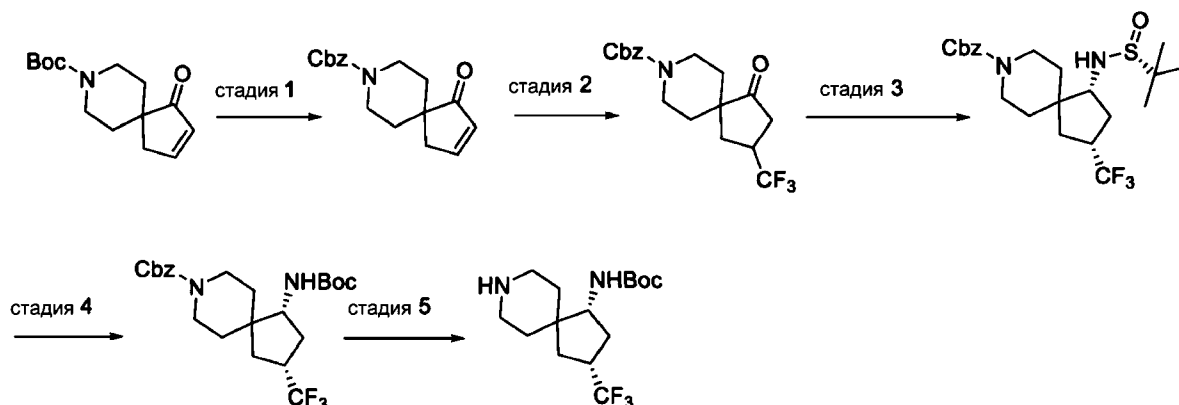
Синтез 28: (1*R*)-4,4-Дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин



30 К раствору *трет*-бутил-(1*R*)-1-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (543 мг, 1,39 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (4 мл) и раствор перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали, получая бис-трифторацетатную соль указанного в заголовке соединения, которую использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, Me- d_3 -OD): 3,69 (1H, т), 3,54-3,36 (2H, м),

3,22-3,08 (2H, м), 2,93-2,77 (1H, м), 2,69-2,53 (1H, м), 2,52-2,35 (2H, м), 2,15-2,03 (1H, м), 1,97-1,77 (3H, м).

Синтез 29: *трет*-Бутил-N-[(1*R*,3*R*)-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамат



Стадия 1: Бензил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат

К смеси *трет*-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилата (30,0 г, 0,20 моль) в ДХМ (1000 мл) добавляли ТФУК (150 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенное промежуточное соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии. К смеси неочищенного промежуточного продукта в ТГФ (100 мл) и H₂O (400 мл) добавляли NaHCO₃ (50,4 г, 0,60 моль), чтобы довести pH раствора до 8-9. Смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли раствор Cbz-Cl (51,2 г, 0,30 моль) в ТГФ (100 мл). После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 2/1) с получением продукта (49,5 г, 87,5%) в виде коричневой маслянистой жидкости.

Стадия 2: Бензил-1-оксо-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

Раствор бензил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилата (10,8 г, 37,9 ммоль) в ТГФ (150 мл) охлаждали до 0 °С. Затем добавляли триметил(трифторметил)силан (6,5 г, 45,4 ммоль), TBAF (0,76 мл, 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч. Смесь гасили 2М водным HCl (40 мл) при 0 °С. Раствор разбавляли насыщенным водным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 3/1) с получением продукта (4,4 г, 32,6%) в виде желтой маслянистой жидкости.

Стадия 3: Бензил-(1*R*,3*R*)-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

5 Раствор бензил-1-оксо-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (19,0 г, 0,05 моль) (*R*)-*трет*-бутансульфинамида (13,0 г, 0,11 моль) и Ti(OEt)₄ (48,78 г, 0,21 моль) в ТГФ (400 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С, добавляли MeOH (86 мл) и LiBH₄ (2М в ТГФ; 160 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄,
10 концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 1/1) с получением продукта (14,68 г, 59,7%) в виде белого твердого вещества.

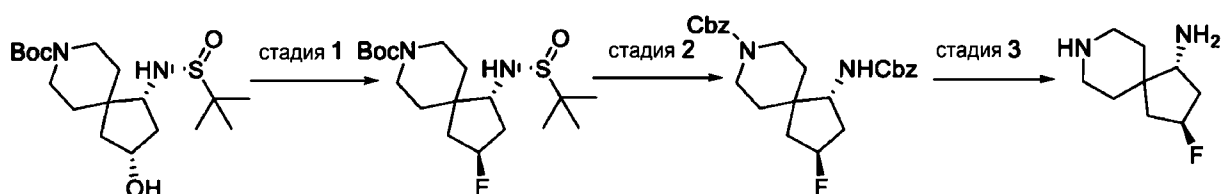
Стадия 4: Бензил-(1*R*,3*R*)-1-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

15 К раствору бензил-(1*R*,3*R*)-1-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (15,2 г, 0,033 моль) в MeOH (130 мл) добавляли HCl в диоксане (6М, 15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ, добавляли DIPEA (21,32 г, 0,165 моль) и Boc₂O (10,8 г, 0,050 моль). Реакционную
20 смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 15/1 до 6/1) с получением продукта (6,27 г, 41,5%) в виде белого твердого вещества.

25 **Стадия 5: *трет*-Бутил-N-[(1*R*,3*R*)-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамат**

К раствору бензил-(1*R*,3*R*)-1-[[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (3,0 г, 6,57 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли 10% Pd/C (1,0 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12
30 часов под баллоном с H₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт (2,09 г, 98,6%) в виде белого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ = 323. ¹H ЯМР (CDCl₃): 4,51 (1H, д), 3,82 (1H, м), 3,00 (2H, шир.с), 2,70 (2H, м), 2,52 (1H, м), 2,03 (2H, шир.с.), 1,75 (2H, м), 1,60 (2H, м), 1,44-1,25 (12H, м). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -71,41.

Синтез 30: (1*R*,3*S*)-3-Фтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин



Стадия 1: *трет*-Бутил-(1*R*,3*S*)-3-фтор-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-(1*R*,3*R*)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (10,2 г, 27,2 ммоль) в ДХМ (220 мл) по каплям добавляли DAST (диэтиламиносеры трифторид) (7,02 г, 43,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 90 минут. Реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (водн.) и перемешивали при 0 °С в течение 10 минут. Смесь экстрагировали ДХМ, и органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 2/1) с получением продукта (7,2 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Бензил-(1*R*,3*S*)-1-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

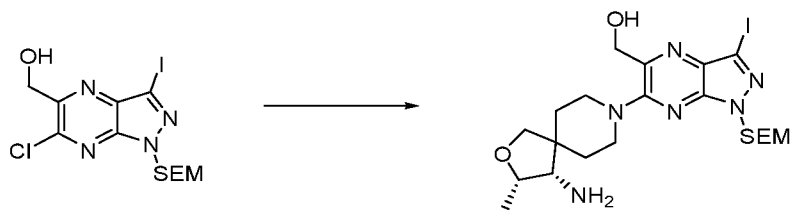
К раствору *трет*-бутил-(1*R*,3*S*)-3-фтор-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (6,20 г, 16,5 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли HCl (6М в диоксане, 40 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток растворяли в H₂O (50 мл). К смеси добавляли NaHCO₃ и доводили pH до 8-9. К реакционной смеси добавляли NaHCO₃ (8,30 г, 98,8 ммоль) и охлаждали до 0 °С, затем добавляли по каплям Cbz-Cl (8,40 г, 49,4 ммоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с диоксидом кремния (петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 6/1 до 3/1) с получением продукта (6,0 г, 82,8%) в виде желтой маслянистой жидкости.

Стадия 3: (1*R*,3*S*)-3-Фтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин

Смесь бензил-(1*R*,3*S*)-1-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (3,7 г, 8,4 ммоль) и 10% Pd/C (1,0 г) в EtOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов под баллоном с H₂. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт (1,1 г, 75,9%) в виде зеленого полутвердого вещества. МС: [M+H]⁺ = 173. ¹H ЯМР (CDCl₃): 5,19 (0,5H, м), 5,06

(0,5H, м), 3,14 (1H, м), 2,97 (2H, м), 2,71 (2H, м), 2,29-2,17 (2H., м), 1,98-1,54 (5H, м), 1,39-1,10 (4H, м). ^{19}F ЯМР: -164,27.

Синтез 31: {6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол

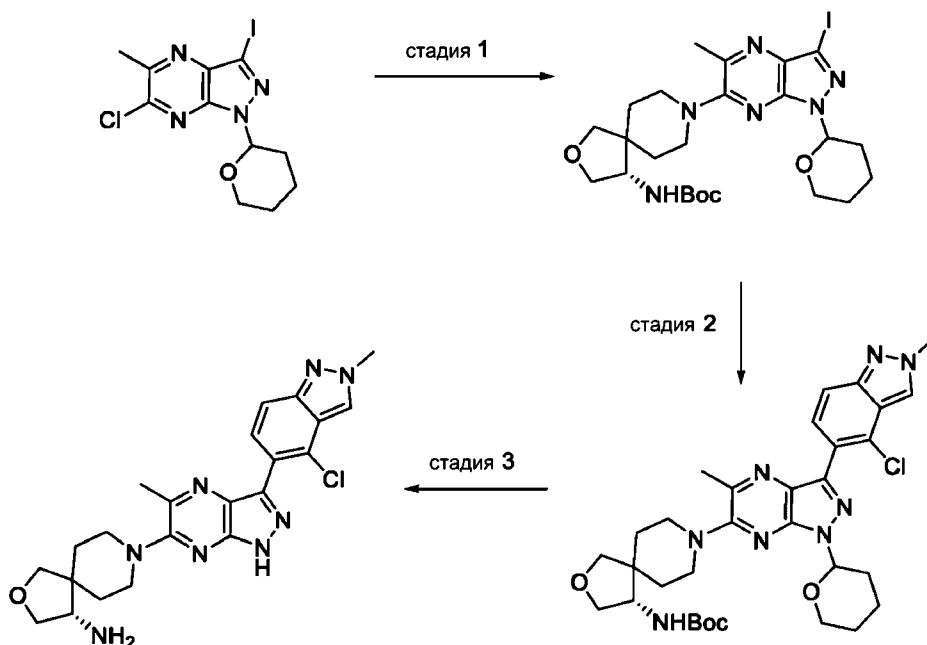


5

(6-Хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанол (15 г, 33,7 ммоль), (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин дигидрохлорид (9,4 г, 38,7 ммоль) и DIPEA (20 мл, 115 ммоль) нагревали до 80 °С в ацетонитриле (150 мл) в течение 2 часов. Смесь разбавляли 20% солевым раствором (650 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 250 мл). Объединенные органические фазы осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж 330 г, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (18,4 г, 30,4 ммоль, выход 90%) в виде желтой пены. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575$.

10

Способ 1: (4*S*)-8-[3-(4-Хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (Пример 3)



Стадия 1: Смесь 6-хлор-3-иод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (750 мг, 1,98 ммоль), (*S*)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин дигидрохлорида (636 мг, 2,78 ммоль), DIPEA (3,45 мл, 19,8 ммоль) и NMP (7,5 мл) перемешивали при 120 °С в течение

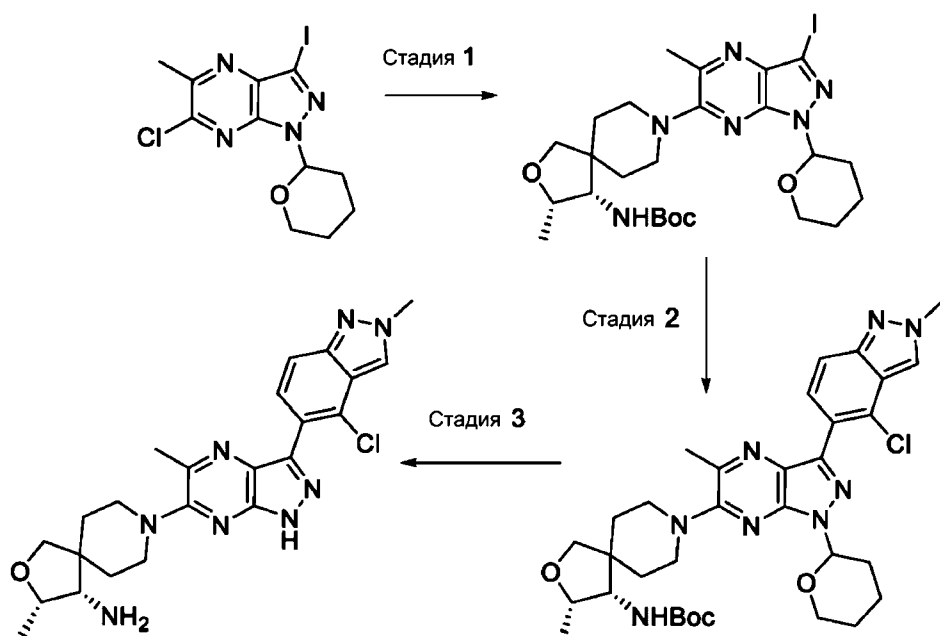
20

2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (4,55 мл, 19,8 ммоль). После 2 ч перемешивания при комнатной температуре к смеси добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, осушали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% гексан/EtOAc) с получением *трет*-бутил-*N*-[(4*S*)-8-[3-йод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (880 мг). МС: [M+H]⁺ = 599.

Стадия 2: Смесь *трет*-бутил-*N*-[(4*S*)-8-[3-йод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (330 мг, 0,551 ммоль), 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-индазола (194 мг, 0,662 ммоль), K₃PO₄ (176 мг, 0,827 ммоль), бис(ди-*трет*-бутил)-(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (39,0 мг, 0,0551 ммоль), 1,4-диоксана (3,3 мл) и воды (0,33 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, осушали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-*N*-[(4*S*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (240 мг). МС: [M+H]⁺ = 637, 639.

Стадия 3: К смеси *трет*-бутил-*N*-[(4*S*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (240 мг, 0,377 ммоль) в MeOH (4,0 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на NH-силикагеле (градиентное элюирование, 0-20%, MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг). МС: [M+H]⁺ = 453, 455. ЯМР: ¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ: 13,62 (1H, шир.с), 8,56 (1H, с), 7,68 (1H, дд, J = 8,8, 0,9 Гц), 7,62 (1H, д, J = 8,8 Гц), 4,24 (3H, с), 3,97 (1H, дд, J = 8,5, 6,5 Гц), 3,72 (1H, д, J = 8,4 Гц), 3,62 (1H, д, J = 8,4 Гц), 3,54-3,46 (2H, м), 3,17 (1H, д, J = 5,0 Гц), 3,09 (1H, т, J = 6,0 Гц), 3,02-2,96 (2H, м), 2,56 (3H, с), 1,88-1,73 (3H, м), 1,56-1,49 (2H, м).

Способ 2: (3*S*,4*S*)-8-[3-(4-Хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (Пример 6)

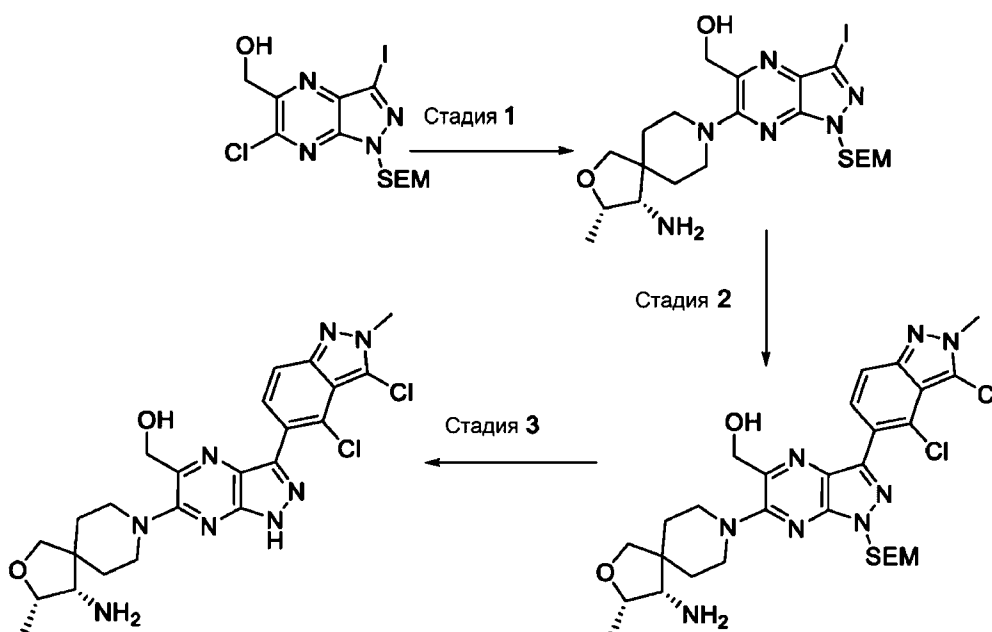


Стадия 1: Смесь 6-хлор-3-йод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразина (200 мг, 0,528 ммоль), (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин дигидрохлорида (154 мг, 0,634 ммоль), DIPEA (0,920 мл, 5,28 ммоль) и NMP (2,0 мл) перемешивали при 120 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,15 г, 19,8 ммоль). После 4 ч перемешивания при комнатной температуре к смеси добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, осушали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-70%, EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-*N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-йод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (265 мг). МС: [M+H]⁺ = 612.

Стадия 2: Смесь *трет*-бутил-*N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-йод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (258 мг, 0,421 ммоль), 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-индазола (148 мг, 0,506 ммоль), K₃PO₄ (179 мг, 0,842 ммоль), бис(ди-*трет*-бутил)-(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (14,9 мг, 0,0211 ммоль), 1,4-диоксана (2,6 мл) и воды (0,26 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, осушали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-90%, EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-*N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (203 мг). МС: [M+H]⁺ = 651, 653.

Стадия 3: К раствору *трет*-бутил-N-[(3*S*,4*S*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (203 мг, 0,312 ммоль) в MeOH (4,0 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (4,0 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на NH-силикагеле (градиентное элюирование, 0-10%, MeOH/CHCl₃) с получением (3*S*,4*S*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (126 мг). МС: [M+H]⁺ = 467, 469. ¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ: 13,61 (1H, шир.с), 8,56 (1H, с), 7,68 (1H, дд, *J* = 8,8, 0,9 Гц), 7,62 (1H, д, *J* = 8,9 Гц), 4,23 (3H, с), 4,13-4,03 (1H, м), 3,69 (1H, д, *J* = 8,8 Гц), 3,52 (1H, д, *J* = 8,3 Гц), 3,42 (2H, кв), 3,16-2,97 (2H, м), 2,93 (1H, д, *J* = 5,0 Гц), 2,55 (3H, с), 1,95-1,73 (1H, м), 1,70-1,55 (1H, м), 1,09 (3H, д, *J* = 6,6 Гц).

Способ 3: {6-[(3*S*,4*S*)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол (Пример 8)



Стадия 1: Смесь (6-хлор-3-иод-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанола (0,8 г, 1,82 ммоль), (3*S*, 4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (0,53 г, 2,18 ммоль) и триэтиламина (0,885 мл, 6,35 ммоль) в NMP (3,63 мл) в атмосфере N₂ нагревали при 105 °С в течение 2 часов. Добавляли солевой раствор (30%) и EtOAc, фазы разделяли, и органическую фазу дополнительно промывали 30%-ным солевым раствором (×3), осушали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование, 0-12%, MeOH/EtOAc) с получением {6-[(3*S*,4*S*)-4-

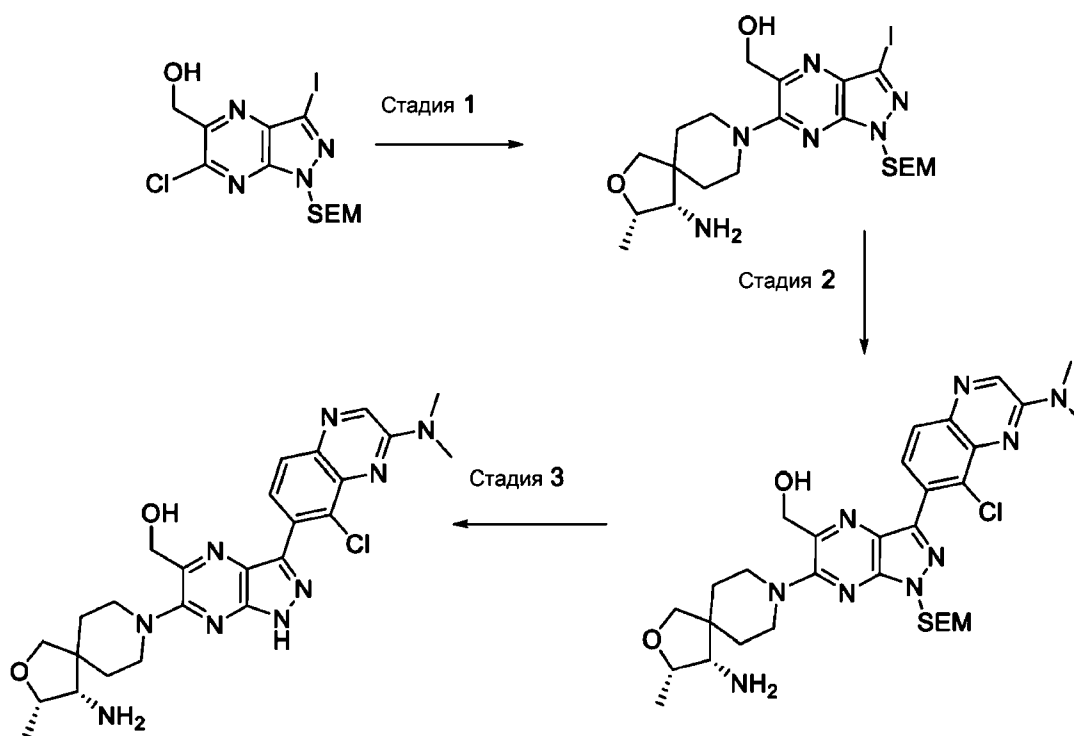
амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-йод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола (0,925 г). МС: $[M+H]^+ = 575$.

Стадия 2: К смеси {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-йод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола (0,925 г, 1,61 ммоль), (3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)бороновой кислоты (0,788 г, 3,22 ммоль), бис(ди-трет-бутил-(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (0,0912 г, 0,129 ммоль) и K_3PO_4 (1,03 г, 4,83 ммоль) под вакуумом добавляли 1,4-диоксан (8,0 мл) и воду (1,6 мл). Сосуд снова заполняли N_2 , вакуумировали и снова заполняли N_2 еще 2 раза. Смесь нагревали при 50 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc/30% соевым раствором, фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке KP-NH (градиентное элюирование, 0-14% MeOH/EtOAc) с получением {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола (0,813 г). МС: $[M+H]^+ = 647$.

Стадия 3: К раствору {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола (0,813 г, 1,26 ммоль) в ДХМ (12,2 мл) и воде (0,488 мл) при комнатной температуре добавляли метансульфоновую кислоту (1,63 мл, 25,1 ммоль). Смесь быстро перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь добавляли к быстро перемешиваемой смеси раствора Na_2CO_3 и $CHCl_3$ /IPA (изопропиловый спирт) (3:1). Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали смесью $CHCl_3$ /IPA (3:1) (×2). Раствор $CHCl_3$ /IPA перемешивали с ~5 мл концентрированного раствора аммиака в течение 2 часов. Фазы разделяли, и органический экстракт осушали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали до порошка. Остаток очищали колоночной хроматографией на C18 (сухая загрузка), элюируя от 5% (MeCN/0,1% ТФУК)/(H₂O/0,1% ТФУК) до 95% (MeCN/0,1% ТФУК)/(H₂O/0,1% ТФУК). Насыщенный $NaHCO_3$ добавляли к желаемым фракциям для нейтрализации, MeCN выпаривали и твердое вещество собирали фильтрацией. Продукт очищали колоночной хроматографией на колонке KP-NH (градиентное элюирование, 0-8% MeOH/ДХМ) с получением {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола (0,186 мг). МС: $[M+H]^+ = 517$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 13,69 (1H, с), 7,71 (1H, д), 7,65 (1H, д), 5,33 (1H, т), 4,60 (2H, д), 4,19 (3H, с), 4,13-4,04 (1H, м), 3,69 (1H, д), 3,64-3,49 (3H, м), 3,28-3,11 (2H, м), 2,93 (1H, д), 1,97-1,73 (2H, м), 1,70-1,55 (2H, м), 1,10 (3H, д).

Способ 4: {6-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол (Пример 17)



- 5 Стадия 1: N1,N1,N2,N2-тетраэтилэтан-1,2-диамин (4,78 мл, 22,43 ммоль) добавляли к раствору (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин, 2HCl (1,5 г, 6,17 ммоль) и (6-хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанола (2,472 г, 5,61 ммоль) в NMP (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 30%-ным солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали, затем очищали хроматографией (колонка 120 г; метанол/дихлорметан: 0-10%) с получением {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокс]-метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола (2,82 г). МС: [M+H]⁺ = 575. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,60 (с, 2H), 5,56 (т, 1H), 4,60 (д, 2H), 4,07 (кв, 1H), 3,69-3,60 (м, 3H), 3,58 (т, 2H), 3,48 (д, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,91 (д, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 2H), 1,31 (с, 2H), 1,08 (д, 3H), 0,88-0,80 (м, 2H), -0,10 (с, 9H).
- 10

Стадия 2. Смесь {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокс]-метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола (500 мг, 0,870 ммоль), 8-хлор-N,N-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин-2-амин (459 мг, 1,377 ммоль), PdCl₂dppf (72,0 мг, 0,098 ммоль) и фосфата калия (626 мг, 2,95 ммоль) в 1,4-диоксане (12,2 мл) и воде (4,0 мл), дегазировали в потоке N₂ и перемешивали при 30 °С в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали,

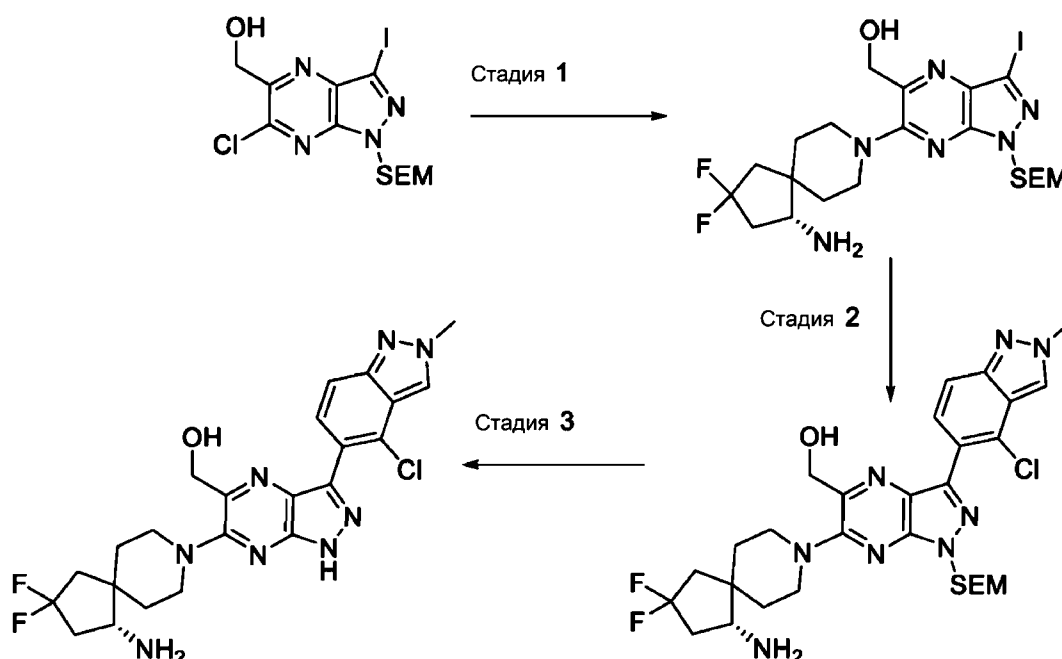
20

разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, осушали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж 12 г, метанол/дихлорметан 0-20%) с получением {6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил]метанола (510 мг). МС: [M+H]⁺ = 654.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 8,81 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,41 (т, 1H), 4,59 (д, 2H), 4,08 (м, 1H), 3,73-3,61 (м, 5H), 3,51 (д, 1H), 3,31 (с, 6H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,93 (д, 1H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 2H), 1,35 (с, 2H), 1,13-1,04 (м, 4H), 0,92-0,84 (м, 2H), -0,09 (с, 9H).

Стадия 3: {6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил]метанол (510 мг, 0,779 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл) и воде (0,35 мл). Добавляли метансульфоновую кислоту (0,5 мл, 7,79 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь добавляли к быстро перемешиваемой смеси насыщенного водного NaHCO₃ (20 мл) и хлороформа:изопропанола (3:1, 25 мл). Органические фазы отделяли, а водную дополнительно экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол (3:1, 2 × 25 мл). Объединенные органические фазы концентрировали, затем суспендировали в метаноле (4 мл) и этилендиамина (0,5 мл, 7,79 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Суспензию концентрировали в вакууме, затем очищали хроматографической колонкой (KPNH 11g), используя метанол/дихлорметан: 0-90%, с получением {6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил]метанола (89 мг). МС: [M+H]⁺=524, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 13,74 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 5,33 (т, 1H), 4,59 (д, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,52 (д, 1H), 3,32 (с, 6H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,93 (д, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,37 (с, 2H), 1,09 (д, 3H).

Способ 5: {6-[(1*R*)-1-Амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил]метанол (Пример 7)



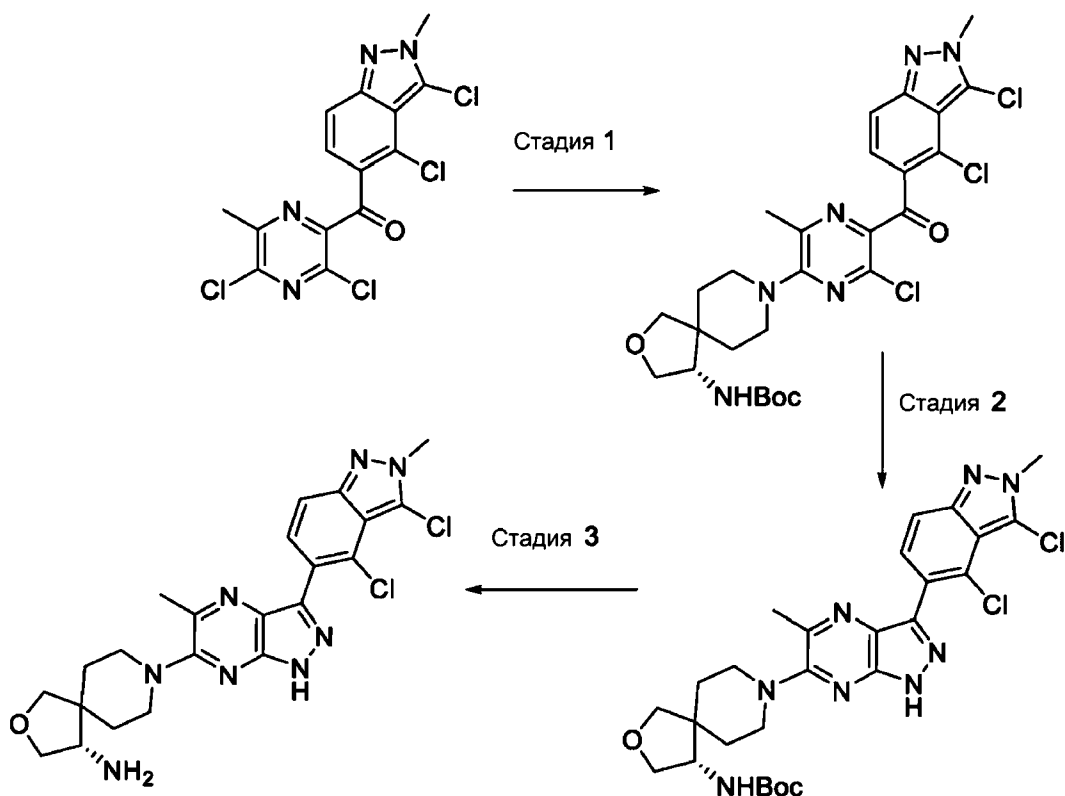
Стадия 1: {6-[(1*R*)-1-Амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол получали из (6-хлор-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанола и (1*R*)-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин бис-ТФА (трифторацетатной) соли с использованием процедуры, аналогичной Способу 3, Стадия 1. МС: $[M+H]^+ = 595$.

Стадия 2: {6-[(1*R*)-1-Амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол)-5-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол получали из {6-[(1*R*)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола и 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-индазола, используя процедуру, аналогичную описанной в Способе 3, Стадия 2. МС: $[M+H]^+ = 633$.

Стадия 3. Раствор {6-[(1*R*)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола (63 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТФУК (2 мл) перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и продукт экстрагировали CHCl_3/IPA (3:1). Растворитель выпаривали, остаток растворяли в MeOH (3 мл) и добавляли этилендиамин (1 мл), перемешивали в течение 1 ч и растворитель выпаривали. Добавляли воду и продукт экстрагировали CHCl_3/IPA (3:1). Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали на колонке КР-NH, элюируя смесью ДХМ/ MeOH (0-5%) с получением {6-[(1*R*)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола (4,3 мг). МС: $[M+H]^+ = 503$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,43 (1H, c), 7,67 (2H, c), 4,78 (2H, c), 4,29 (3H, c), 3,92-3,70 (2H, м), 3,18-3,01 (3H, м), 2,60-2,39 (2H, м), 2,19-2,01 (3H, м), 2,01-1,80 (1H, м), 1,62 (1H, д), 1,52 (1H, д).

5 **(4S)-8-[3-(3,4-Дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (Пример 4)**



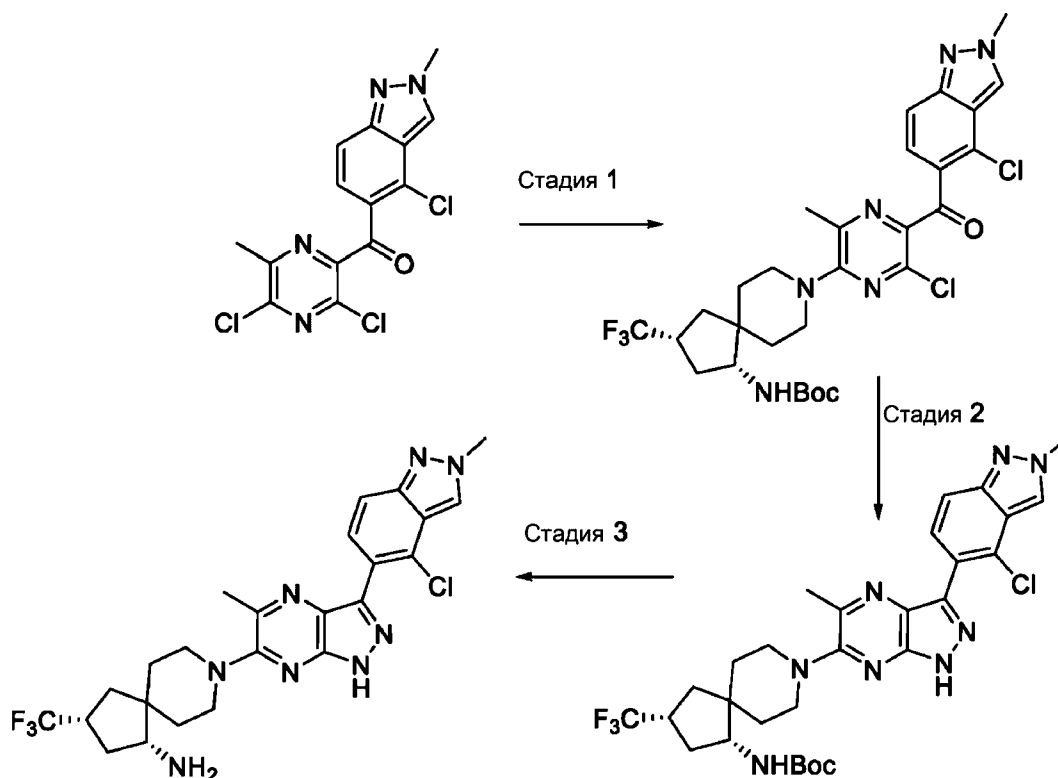
Стадия 1. К раствору (S)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (127 мг, 0,554 ммоль) в NMP (3,0 мл), добавляли 3,4-дихлор-5-(3,5-дихлор-6-метилпиразин-2-карбонил)-2-метил-2H-индазол (150 мг, 0,385 ммоль) и DIPEA (0,670 мл, 3,85 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. К реакционной смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,884 мл, 3,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (0,442 мл, 1,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, осушали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-N-[(4S)-8-[6-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-карбонил)-3-метилпиразин-2-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (146 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 609, 611$.

20 Стадия 2: К раствору трет-бутил-N-[(4S)-8-[6-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-карбонил)-3-метилпиразин-2-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (146 мг, 0,239 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли гидразингидрат (0,116 мл, 2,394 ммоль) при

комнатной температуре Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество гидразингидрата (0,058 мл, 1,20 ммоль) при той же температуре. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Затем реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-*N*-[(4*S*)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамата (8,0 мг). МС: [M+H]⁺ = 587, 589.

Стадия 3: *трет*-Бутил-*N*-[(4*S*)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил]карбамат (8,0 мг, 0,0136 ммоль) добавляли к ТФУК (2,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на NH-силикагеле (MeOH/CHCl₃) с получением (4*S*)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (5,1 мг). МС: [M+H]⁺ = 487, 489. ¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆) ЯМР (DMCO-*S*: [M+H]⁺зин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин реакционный раствор затем концентрировали в вакууме и остаток очищали, 3,62 (1H, д, J = 8,5 Гц), 3,54-3,46 (2H, м), 3,12-3,06 (1H, м), 3,03-2,95 (2H, м), 2,56 (3H, с), 1,88-1,73 (3H, м), 1,57-1,49 (2H, м).

(1*R*,3*R*)-8-[3-(4-Хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (Пример 1)



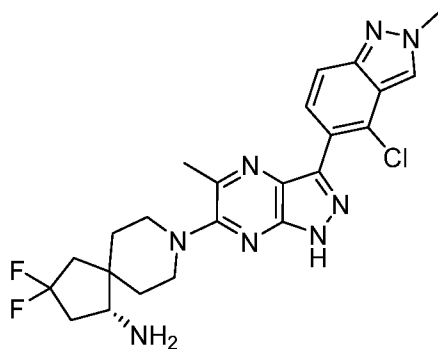
Стадия 1. К раствору 4-хлор-5-(3,5-дихлор-6-метилпиразин-2-карбонил)-2-метил-2*H*-индазола (180 мг, 0,5 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 1,0 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,3*R*)-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамат (161 мг, 0,5 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом (3×), сушили, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,3*R*)-8-[6-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-карбонил)-3-метилпиразин-2-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамата (197 мг). МС: [M+H]⁺ = 641.

Стадия 2: К раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,3*R*)-8-[6-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-карбонил)-3-метилпиразин-2-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамата (197 мг, 0,31 ммоль) в EtOH добавляли гидразингидрат (50-60%, 60 мкл, 0,62 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Растворитель выпаривали, добавляли насыщ. NaHCO₃ и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу осушали, растворитель упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) и на колонке КР-NH, с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,3*R*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамата (79 мг). МС: [M+H]⁺ = 619.

Стадия 3: К раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,3*R*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]карбамата (74 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl-диоксан (4М, 3 мл) и смесь перемешивали в течение 4 часов. Растворитель выпаривали, получая (1*R*,3*R*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин в виде HCl-соли (62 мг). МС: [M+H]⁺ = 519.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆-D₂O): 8,53 (1H, с), 7,68 (1H, дд), 7,58 (1H, д), 4,22 (3H, с), 3,35 (1H, т), 3,15-3,05 (1H, м), 3,05-2,92 (2H, м), 2,55 (3H, с), 2,43-2,36 (1H, м), 2,15-2,05 (1H, м), 1,92-1,70 (5H, м), 1,66-1,54 (2H, м).

(1*R*)-8-[3-(4-Хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил]-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (Пример 2)



Указанное в заголовке соединение получали из 4-хлор-5-(3,5-дихлор-6-метилпирозин-2-карбонил)-2-метил-2*H*-индазола и (1*R*)-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин бис-TFA с использованием процедуры, аналогичной описанной для (1*R*,3*R*)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-1*H*-пирозоло[3,4-*b*]пирозин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (Пример 1); за исключением того, что Стадия 2 проводилась при кипячении с обратным холодильником, а Стадия 3 была опущена. Продукт растворяли в MeOH и обрабатывали HCl/Et₂O с получением HCl-соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS: [M+H]⁺ = 487.

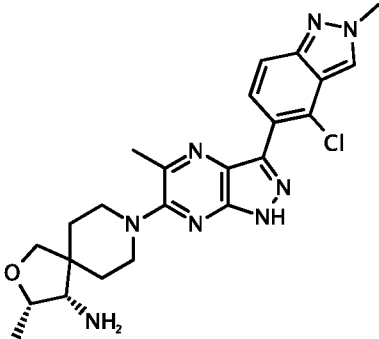
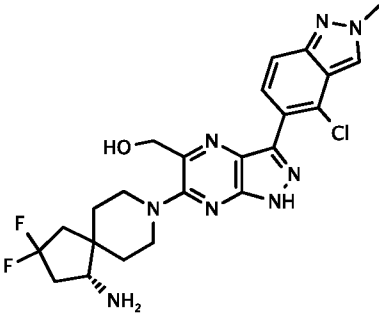
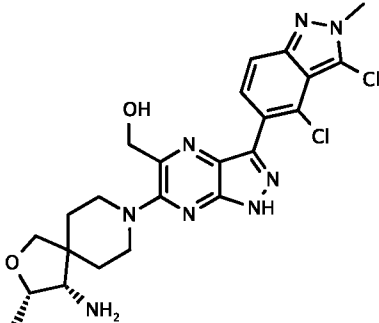
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 8,57 (1*H*, с), 8,48 (3*H*, с), 7,69 (1*H*, дд), 7,63 (1*H*, д), 4,25 (3*H*, с), 3,73-3,49 (3*H*, м), 3,09-2,93 (2*H*, м), 2,87-2,69 (1*H*, м), 2,65-2,55 (4*H*, м), 2,05 (1*H*, т), 1,89-1,77 (1*H*, м), 1,72 (1*H*, д), 1,61 (1*H*, д)

Таблица 1

Примеры в Таблице 1 были получены следующими способами, схожими с и/или аналогичными описанным в Способах 1-5, с использованием соответствующих аминов и боронатов (или бороновых кислот) (получение которых описано выше). Указанные в заголовке соединения обычно очищали с использованием колоночной хроматографии (колонок Biotage KP-NH, SiO₂ или C18). В некоторых случаях указанное в заголовке соединение получали в виде HCl-соли путем добавления HCl-диоксана к раствору соединения и упаривания досуха.

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
1		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин гидрохлорид	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,53 (1 <i>H</i> , с), 7,68 (1 <i>H</i> , дд), 7,58 (1 <i>H</i> , д), 4,22 (3 <i>H</i> , с), 3,35 (1 <i>H</i> , т), 3,15-3,05 (1 <i>H</i> , м), 3,05-2,92 (2 <i>H</i> , м), 2,55 (3 <i>H</i> , с), 2,43-2,36 (1 <i>H</i> , м), 2,15-2,05 (1 <i>H</i> , м), 1,92-1,70 (5 <i>H</i> , м), 1,66-1,54 (2 <i>H</i> , м).	519	
2		(1 <i>R</i>)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин гидрохлорид	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 8,57 (1 <i>H</i> , с), 8,48 (3 <i>H</i> , с), 7,69 (1 <i>H</i> , дд), 7,63 (1 <i>H</i> , д), 4,25 (3 <i>H</i> , с), 3,73-3,49 (3 <i>H</i> , м), 3,09-2,93 (2 <i>H</i> , м), 2,87-2,69 (1 <i>H</i> , м), 2,65-2,55 (4 <i>H</i> , м), 2,05 (1 <i>H</i> , т), 1,89-1,77 (1 <i>H</i> , м), 1,72 (1 <i>H</i> , д), 1,61 (1 <i>H</i> , д).	487	

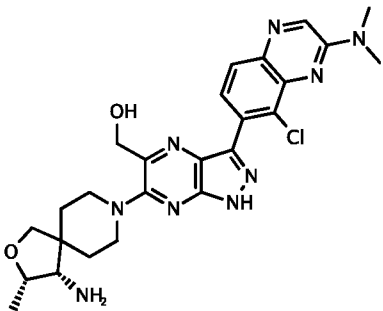
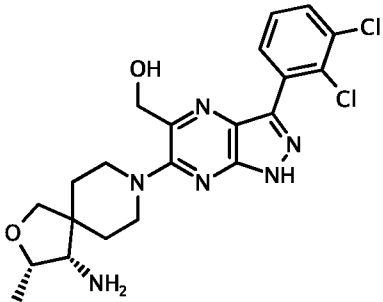
Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
3		(4S)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 13,60 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,72-7,60 (2H, м), 4,24 (3H, с), 3,97 (1H, дд), 3,72 (1H, д), 3,63 (1H, д), 3,57-3,43 (2H, м), 3,10 (1H, т), 3,06-2,95 (2H, м), 2,57 (3H, с), 1,96-1,66 (3H, м), 1,65-1,46 (4H, м).	453	1
4		(4S)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 13,66 (1H, с), 7,70 (1H, д, J = 8,9 Гц), 7,60 (1H, д, J = 8,9 Гц), 4,18 (3H, с), 3,97 (1H, дд, J = 8,5, 6,4 Гц), 3,72 (1H, д, J = 8,5 Гц), 3,62 (1H, д, J = 8,5 Гц), 3,54- 3,46 (2H, м), 3,12-3,06 (1H, м), 3,03-2,95 (2H, м), 2,56 (3H, с), 1,88-1,73 (3H, м), 1,57-1,49 (2H, м).	487	
5		(4S)-8-[3-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 13,60 (1H, с), 8,61 (1H, с), 7,70 (1H, дд), 7,64 (1H, д), 4,53 (2H, кв), 3,98 (1H, дд), 3,73 (1H, д), 3,63 (2H, д), 3,50 (2H, дд), 3,10 (1H, т), 3,06-2,95 (2H, м), 2,59-2,59 (1H, м), 2,57 (3H, с), 1,91-1,72 (3H, м), 1,61-1,46 (6H, м).	467	1

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
6		(3S,4S)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 13,60 (1H, д), 8,56 (1H, с), 7,69 (1H, дд), 7,64 (1H, д), 4,24 (3H, с), 4,14-4,07 (1H, м), 3,71 (1H, д), 3,55 (1H, д), 3,50-3,39 (2H, м), 3,11 (1H, д), 3,06-2,97 (2H, м), 1,98-1,87 (2H, м), 1,87-1,74 (2H, м), 1,72-1,58 (3H, м), 1,12 (3H, д).	467	2
7		{6-[(1R)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (400 МГц, Me-d ₃ -OD): 8,43 (1H, с), 7,67 (2H, с), 4,78 (2H, с), 4,29 (3H, с), 3,92-3,70 (2H, м), 3,18-3,01 (3H, м), 2,60-2,39 (2H, м), 2,19-2,01 (3H, м), 2,01-1,80 (1H, м), 1,62 (1H, д), 1,52 (1H, д).	503	5
8		{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 13,69 (1H, шир.с), 7,71 (1H, д), 7,64 (1H, д), 5,33 (1H, т), 4,60 (2H, д), 4,19 (3H, с), 4,15-4,05 (1H, м), 3,69 (1H, д), 3,66-3,50 (3H, м), 3,27-3,11 (2H, м), 2,94 (1H, д), 1,98-1,75 (2H, м), 1,70-1,54 (2H, м), 1,10 (3H, д).	517,1	3

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
9		(3S,4S)-8-[3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин гидрохлорид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,8 (шир.с), 8,74 (с, 1H), 8,19 (с, 3H), 8,11 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,23 (кв, J = 6,2 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,91 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,05-2,87 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,26 (д, J = 6,5 Гц, 3H). 3 протона скрыты под пиком Н ₂ O, который сам сместился с 3,31 ppm до приблизительно 3,9 ppm из-за HCl-соли.	495	2
10		(3S,4S)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,70 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,08 (п, J = 6,2 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,48-3,37 (м, 2H), 3,31 (с, 6H), 3,17-3,08 (м, 1H), 3,05-2,99 (м, 1H), 2,94 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,94-1,87 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,45 (с, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	508	2

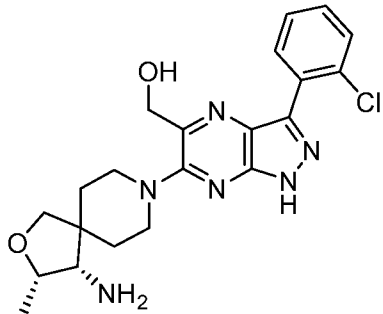
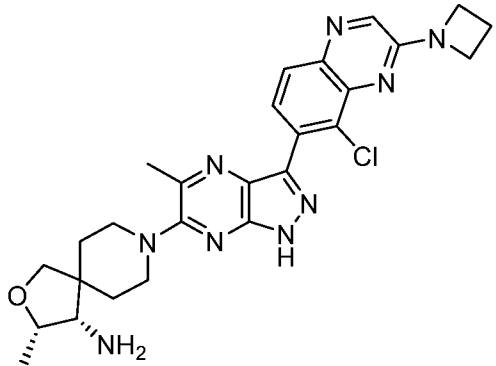
Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
11		(4S)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил}-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,70 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 8,6, 6,5 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 3,31 (с, 6H), 3,09 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,58-1,48 (м, 3H), протоны NH ₂ плохо различимы;	494	2
12		7-{6-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил}-8-хлор-N,N-диметилхиноксалин-2-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,79 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,54 (т, J = 14,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 6H), 3,03-2,92 (м, 2H), 2,75 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 3H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,44-1,37 (м, 1H), 1,37-1,20 (м, 3H). 3 протона NH не видны	492	2
13		(4S)-8-{3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил}-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,79 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,54 (т, J = 14,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 6H), 3,03-2,92 (м, 2H), 2,75 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 3H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,44-1,37 (м, 1H), 1,37-1,20 (м, 3H). 3 протона NH не видны	481	2

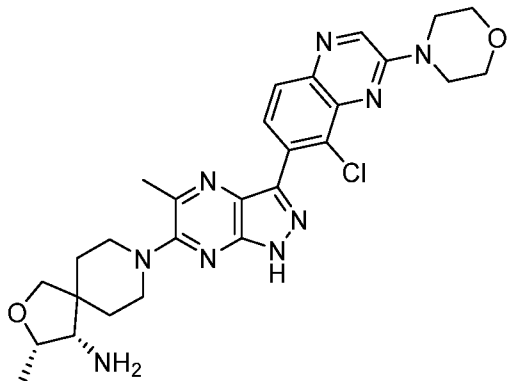
Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
14		(1 <i>R</i>)-8-[3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (с, 1 <i>H</i>), 8,11 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1 <i>H</i>), 8,00 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1 <i>H</i>), 4,14 (с, 3 <i>H</i>), 3,63-3,50 (м, 2 <i>H</i>), 3,06-2,94 (м, 2 <i>H</i>), 2,90-2,82 (м, 1 <i>H</i>), 2,57 (с, 3 <i>H</i>), 1,99-1,87 (м, 1 <i>H</i>), 1,87-1,72 (м, 3 <i>H</i>), 1,72-1,62 (м, 1 <i>H</i>), 1,62-1,50 (м, 1 <i>H</i>), 1,52-1,36 (м, 3 <i>H</i>), 1,36-1,26 (м, 1 <i>H</i>). NH и NH ₂ группы пиразоло не видны.	479	2
15		(1 <i>R</i>)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,71 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 <i>H</i>), 7,61 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 <i>H</i>), 4,19 (с, 3 <i>H</i>), 3,54 (т, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2 <i>H</i>), 2,98 (кв, <i>J</i> = 10,4 Гц, 2 <i>H</i>), 2,75 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1 <i>H</i>), 2,56 (с, 3 <i>H</i>), 1,92-1,83 (м, 1 <i>H</i>), 1,78 (дтд, <i>J</i> = 15,4, 10,5, 10,1, 4,8 Гц, 3 <i>H</i>), 1,63 (тд, <i>J</i> = 10,3, 9,8, 5,5 Гц, 1 <i>H</i>), 1,59-1,49 (м, 1 <i>H</i>), 1,44-1,22 (м, 4 <i>H</i>). Три протона NH не наблюдаются.	485	2
16		{6-[(1 <i>R</i>)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,56 (шир.с, 1 <i>H</i>), 7,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 5,44-5,28 (м, 1 <i>H</i>), 4,68-4,48 (м, 2 <i>H</i>), 4,19 (с, 3 <i>H</i>), 3,78 (дд, <i>J</i> = 28,0, 13,0 Гц, 2 <i>H</i>), 3,13-2,91 (м, 3 <i>H</i>), 2,48-2,33 (м, 2 <i>H</i>), 2,10-1,57 (м, 6 <i>H</i>), 1,50-1,33 (м, 2 <i>H</i>). ¹⁹ F ЯМР (471 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -80,08 (д, <i>J</i> = 227,6 Гц), -81,65 (д, <i>J</i> = 227,7 Гц).	537	4

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
17		{6-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,74 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,33 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,07 (п, 1H), 3,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,62–3,54 (м, 2H), 3,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,32 (с, 6H), 3,27–3,19 (м, 1H), 3,19–3,11 (м, 1H), 2,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,95–1,86 (м, 1H), 1,83–1,74 (м, 1H), 1,67–1,55 (м, 2H), 1,37 (с, 2H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	524	4
18		{6-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2,3-дихлорфенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,45 (с, 1H), 7,74 (ддд, J = 16,0, 7,9, 1,5 Гц, 2H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 5,35 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,07 (п, 1H), 3,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,60–3,53 (м, 2H), 3,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,27–3,20 (м, 1H), 3,19–3,10 (м, 1H), 2,92 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,78 (ддд, J = 13,0, 9,2, 3,6 Гц, 1H), 1,67–1,54 (м, 2H), 1,21 (с, 2H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	463	4

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
19		(3S,4S)-8-[3-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,78 (с, 1H), 8,15 (ддд, J = 8,0, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J = 8,3, 6,8, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (тд, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,20-3,07 (м, 1H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,70-1,56 (м, 2H), 1,26 (шир.с, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	431	2
20		{6-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,70 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,69-5,22 (м, 1H), 5,14 (шир.с, J = 54,9 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,74 (т, J = 13,0 Гц, 2H), 3,03 (ддд, J = 15,8, 10,5, 5,0 Гц, 3H), 2,22 (ддд, J = 28,3, 14,9, 6,6 Гц, 1H), 2,06 (ддд, J = 23,2, 14,4, 6,5 Гц, 1H), 1,87 (тд, J = 12,5, 4,0 Гц, 1H), 1,83-1,65 (м, 3H), 1,39 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,25 (д, J = 13,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (471 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -162,68.	519	4

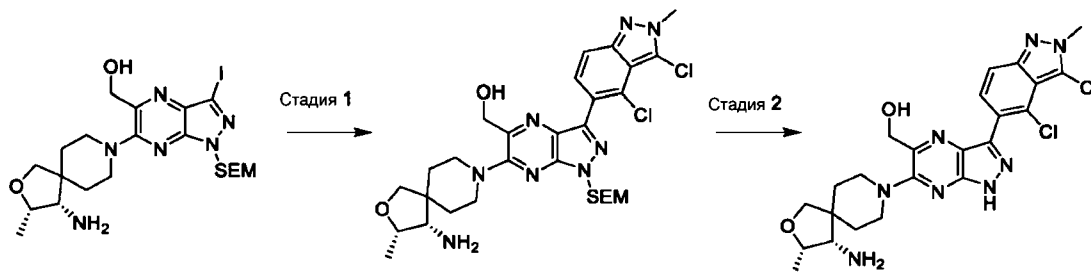
Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
21		{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,62 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,32 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,17-4,04 (м, 4H), 3,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,27-3,09 (м, 2H), 2,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,96-1,74 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,35 (с, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	497	4
22		{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(5-хлор-3-метоксифиноксалин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,85 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,11 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,35 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,64-3,54 (м, 2H), 3,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,52-1,17 (м, 2H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	511	4
23		{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,80 (с, 1H), 8,23 (ддд, J = 8,0, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J = 8,3, 6,8, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 5,39 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,07 (п, 1H), 3,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,92 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,67-1,54 (м, 2H), 1,23 (с, 2H),	447	4

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
			1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H). 19F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d ₆) δ - 115,39 (с)		
24		{6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанол	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,84–7,73 (м, 1H), 7,67–7,58 (м, 1H), 7,53–7,43 (м, 2H), 5,54–5,10 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,13–4,00 (м, 1H), 3,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,64–3,48 (м, 3H), 3,23 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 3,14 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,96–1,84 (м, 1H), 1,84–1,70 (м, 1H), 1,70–1,50 (м, 2H), 1,16–1,05 (м, 3H).	429	4
25		(3S,4S)-8-{3-[3-(азетидин-1-ил)-5-хлорхиноксалин-6-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,71 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 4,09 (п, J = 6,1 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,50–3,38 (м, 2H), 3,18–2,99 (м, 2H), 2,94 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,46 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 1,99–1,86 (м, 1H), 1,85–1,74 (м, 1H), 1,71–1,55 (м, 2H), 1,34 (с, 2H), 1,10 (д, J = 6,3 Гц, 3H).	520	2

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	m/z	Способ
26		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-{3-[5-хлор-3-(морфолин-4-ил)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,73 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 4H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,18-3,08 (м, 1H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,94 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,41 (с, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H).	550	2

Альтернативные методы получения некоторых соединений

Пример 8: {6-[(3*S*,4*S*)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол



- 5 Стадия 1. Раствор {6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол (Синтез 31) (1 эквивалент), (3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)бороновая кислота (Синтез 15) (1,9 мол. экв.) и K_3PO_4 (3 мол. экв.) в 1,4-диоксане (10 объемов) и воде (3 объема) дегазировали, вакуумировали/повторно повышали давление азотом × 3, затем нагревали до 50 °С. Затем добавляли дегазированную суспензию $Pd(amphos)Cl_2$ (0,1 мол. экв.) в 1,4-диоксане (1,5 объема) при 50 °С и смесь нагревали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой (27 об.) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 15 об.). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением темно-желтой маслянистой жидкости. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% 1*M* NH_3 в метаноле/этилацетате) с получением (6-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанола (выход 86%) в виде желтой пены. МС: $[M+H]^+ = 647$.
- 20 Стадия 2. Раствор метансульфоновой кислоты (3,3 об.)* в воде (0,9 об.)* добавляли по каплям к быстро перемешиваемому охлаждаемому (10 °С) раствору (6-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанола (1 эквивалент) в дихлорметане (11 об.). Смесь нагревали до комнатной температуры, затем быстро перемешивали в течение 45 минут. Смесь разбавляли водой (9 об.), затем удаляли органическую фазу. Водную фазу промывали дополнительной порцией дихлорметана (9 об.), затем отделяли. Водный слой добавляли по каплям к быстро перемешиваемому раствору 28% водного гидроксида аммония (18 объемов) и дихлорметана (9 объемов). Быстрое перемешивание продолжали еще 18 часов.
- 30 Полученную гетерогенную смесь фильтровали с получением твердого вещества

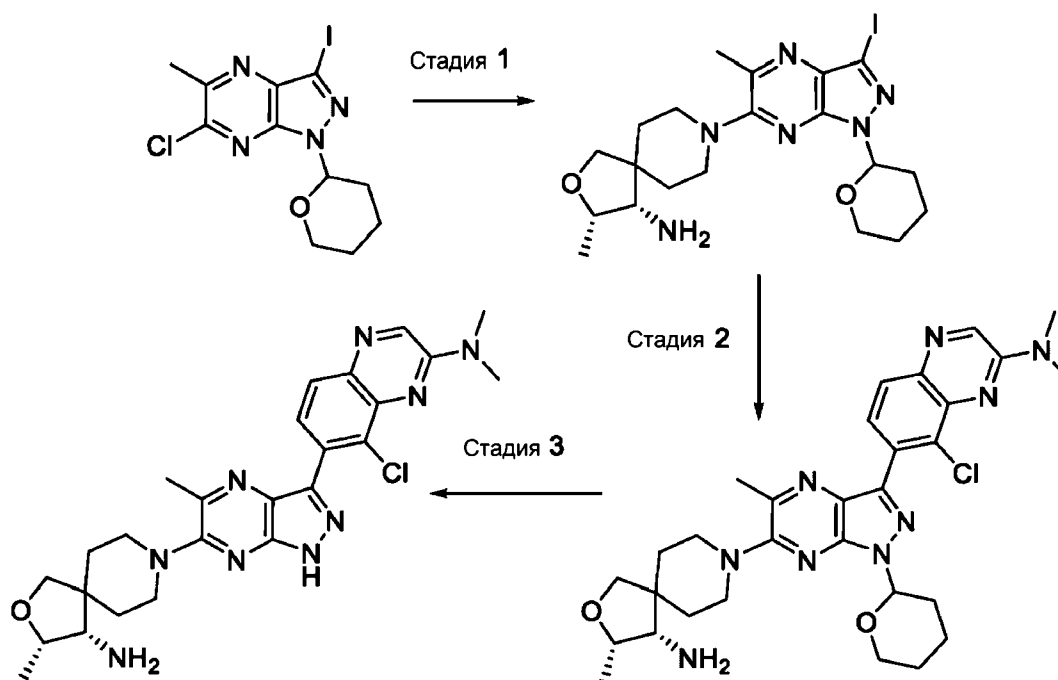
кремового цвета. Твердое вещество промывали водой (3,5 объема), затем суспендировали в метаноле (7,4 объема) и перемешивали с этилендиамином (10 мол. экв.) при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали метанолом (2 × 0,9 об.), получая твердое вещество

5 кремового цвета. Твердое вещество дополнительно растирали с ДХМ:МеОН (9:1, 9 объемов) и этанолом (9 объемов). Твердое вещество растворяли в растворе метансульфоновой кислоты (2,1 мол. экв.) в воде (3,7 об.), затем промывали изогексаном (2 × 1,8 об.). Затем водный слой добавляли к быстро перемешиваемой смеси 28% водного гидроксида аммония (10,7 мол. экв. NH₃) в воде (3,7 об.).

10 Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (2 × 0,9 об.), получая бледно-кремовое твердое вещество. Твердое вещество растирали в горячем метаноле (7,4 об.) с получением указанного в заголовке соединения (выход 65%) в виде твердого вещества бледно-кремового цвета.

* объемные эквиваленты относительно исходного материала

15 **Пример 10: (3S,4S)-8-{3-[5-Хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин:**



Стадия 1: (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин дигидрохлорид (1 эквивалент) и 6-хлор-3-йод-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин (Синтез

20 1) (1 моль. экв.) растворяли в 1-метилпирролидин-2-оне (4 об.) и добавляли N1,N1,N2,N2-тетразилэтан-1,2-диамин (4 мол. экв.). Раствор перемешивали при 120 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры

в течение ночи. Реакционную смесь добавляли к воде (250 об.). Суспензию экстрагировали EtOAc (3 × 250 об.). Объединенные органические фазы промывали рассолом (250 об.), осушали (MgSO₄), фильтровали и затем концентрировали с получением сырой маслянистой жидкости коричневого цвета. Сырой продукт очищали

5 хроматографией на колонке (элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексаны, затем 10% MeOH/ДХМ) с получением коричневой маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость дополнительно очищали хроматографией на колонке (элюируя 0-10% MeOH/ДХМ) с получением

10 (3*S*,4*S*)-8-(3-йод-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (выход 62%) в виде коричневого липкого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ = 513. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 5,75 (дд, 1*H*), 4,11-4,03 (м, 1*H*), 3,96-3,89 (м, 1*H*), 3,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1*H*), 3,66-3,60 (м, 1*H*), 3,50 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1*H*), 3,48-3,41 (м, 2*H*), 3,20-3,13 (м, 1*H*), 3,13-3,05 (м, 1*H*), 2,93 (дд, *J* = 5,1, 1,6 Гц, 1*H*), 2,58 (с, 3*H*), 2,48-2,41 (м, 1*H*), 2,05-1,97 (м, 1*H*), 1,93-1,83 (м, 3*H*), 1,81-1,51 (м, 7*H*), 1,09 (д, *J* = 6,4 Гц, 3*H*).

15 Стадия 2: К смеси (3*S*,4*S*)-8-(3-йод-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (1 эквивалент), 8-хлор-*N,N*-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин-2-амин (Синтез 16) (2 мол. экв.), Pd(amphos)Cl₂ (0,08 мол. экв.) и K₃PO₄ (3 мол. экв.) под вакуумом добавляли 1,4-диоксан (10 об.) и воду (2 об.). Сосуд снова

20 заполняли N₂, вакуумировали и повторно заполняли N₂ еще 3 раза. Смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. Реакционная смесь превратилась в темно-коричневый раствор. После 2 часов нагревания полученную серо-зеленую суспензию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и 30%-ным солевым раствором. Фазы разделяли, а затем водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc.

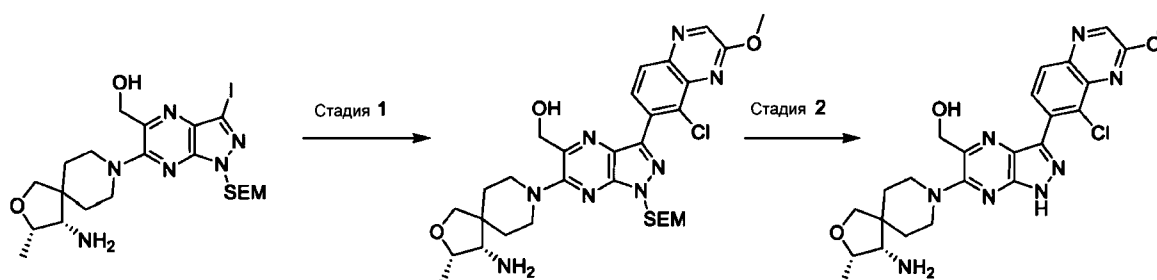
25 Объединенные органические экстракты осушали на фазовом сепараторе, фильтровали и концентрировали. Колонка Biotage (KP-NH) с элюированием смесью 0-100% EtOAc/изогексан; затем до 100% ДХМ давала (3*S*,4*S*)-8-(3-(5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-

30 пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (выход 82%) в виде желтого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ = 592. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 1*H*), 7,88 (д, *J* = 8,4 Гц, 1*H*), 7,58 (д, *J* = 8,4 Гц, 1*H*), 5,92 (дд, *J* = 10,1, 2,6 Гц, 1*H*), 4,09 (кв, 1*H*), 4,01-3,97 (м, 1*H*), 3,73-3,67 (м, 2*H*), 3,54-3,51 (м, 1*H*), 3,51-3,43 (м, 1*H*), 3,31 (с, 6*H*), 3,23-3,16 (м, 1*H*), 3,14-3,07 (м, 1*H*), 2,95 (д, *J* = 5,1 Гц, 1*H*), 2,55 (с, 3*H*), 2,53-2,51 (м, 2*H*), 2,12-2,05 (м, 1*H*), 2,01-1,96 (м, 1*H*), 1,95-1,88 (м, 1*H*), 1,84-1,74 (м, 2*H*), 1,71-1,64

35 (м, 1*H*), 1,64-1,56 (м, 3*H*), 1,35 (с, 2*H*), 1,10 (д, *J* = 6,4 Гц, 3*H*).

Стадия 3: К раствору (3*S*,4*S*)-8-(3-(5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (1 эквивалент) в MeOH (18 об.) при комнатной температуре добавляли HCl (4,0М в 1,4-диоксане) (18 об.). Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества оранжевого цвета, которое затем распределяли между водным NaHCO₃ и CHCl₃/IPA (3:1). Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали смесью CHCl₃/IPA (3:1) (2×). Объединенные органические экстракты осушали на фазовом сепараторе и концентрировали в вакууме с получением сырого твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографической колонки с использованием колонки Biotage (сухая загрузка KP-NH), элюируя 0-10% MeOH в ДХМ, с получением (3*S*,4*S*)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (выход 47%) в виде желтого твердого вещества. МС: [M+H]⁺ = 508 (M+H)⁺.

Пример 22: {6-[(3*S*,4*S*)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанол



Стадия 1. Суспензию {6-[(3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-иод-1-{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола (Синтез 31) (1 эквивалент), 8-хлор-2-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалина (1,7 мол. экв.) и K₃PO₄ (3 мол. экв.) в 1,4-диоксане (11 об.) и воде (0,9 об.) дегазировали с использованием трех циклов вакуумирования/повторного заполнения азотом. Добавляли предварительно нагретую (50 °С) дегазированную суспензию Pd(amphos)Cl₂ (0,1 мол. экв.) в 1,4-диоксане (0,9 об.) и цикл дегазации повторяли. Полученную желтую суспензию нагревали при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем распределяли между ДХМ (45 об.) и водой (45 об.). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 45 об.). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (45 об.), сушили (фазовый сепаратор) и

концентрировали в вакууме с получением темно-оранжевой маслянистой жидкости. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% (0,7М аммиак/MeOH)/ДХМ) с получением (6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-

5 (триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанол (выход 87%) в виде липкой желтой пены. МС: $[M+H]^+ = 641$. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,13 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,43 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,78-3,62 (м, 5H), 3,52 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,94 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,86-10 1,74 (м, 1H), 1,71-1,55 (м, 2H), 1,32 (с, 2H), 1,10 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,93-0,84 (м, 2H), - 0,08 (с, 9H).

Стадия 2: (Двухфазный) раствор (6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)метанол (1 эквивалент) в ДХМ (8 объемов) и воде (0,8 объема) обрабатывали по каплям метансульфоновой кислотой (10 мол. экв.). Полученный оранжевый (двухфазный) раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь повторно добавляли метансульфоновую кислоту (10 мол. экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ 20 (17 об.) и водой (26 об.) и интенсивно перемешивали при добавлении по каплям 28% водного гидроксида аммония (17 об.). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок фильтровали и промывали водой, получая бледно-желтое твердое вещество. Фильтрат собирали и распределяли между $CHCl_3$ /IPA (3:1, 43 об.) и водой (43 об.). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали 3:1 раствором 25 $CHCl_3$ /IPA (3 × 43 об.). Органические слои объединяли, сушили (фазовый сепаратор) и растворитель удаляли в вакууме, получая дополнительную порцию твердого вещества желтого цвета. Объединенные бледно-желтые твердые вещества суспендировали в MeOH (8 объемов) и добавляли этан-1,2-диамин (5 мол. экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Гетерогенную смесь 30 фильтровали, получая бледно-желтое твердое вещество. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% (0,7М аммиак/MeOH)/ДХМ) с получением {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил}метанола (выход 23 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: $[M+H]^+ = 511$.

35 БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Биохимический анализ SHP2

Активность SHP2 контролировали путем измерения конверсии суррогатного субстрата 6,8-дифторметилумбеллиферилфосфата (DiFMUP) в флуоресцентный продукт 6,8-дифторметилумбеллиферон (DiFMU).

5 SHP2 предварительно инкубировали с тестируемыми соединениями и активирующим пептидом pIRS1 ($\text{H}_2\text{N-LN(pY)IDL DLV-(PEG)}_8\text{-LST(pY)ASINFQK-амид}$) в течение 30 мин перед добавлением 6,8-дифторметилумбеллиферилфосфата (DiFMUP) (Thermo Fisher D6567). Конечные концентрации анализа составляли 10 пМ SHP2, 0,25 мкМ пептида pIRS1, 50 мкМ DiFMUP, 25 мМ бис-трис-пропана, pH 7,0, 150 мМ NaCl, 0,05% (об./об.) Твин-20, 0,5 мМ ТСЕР и 5% (об./об.) ДМСО. Затем измеряли в течение 30 мин скорости
10 реакции путем мониторинга флуоресценции на планшет-ридере BMG Pherastar при возбуждении 360 нм/эмиссии 450 нм. Значения IC_{50} рассчитывали на основе нормированных графиков зависимости доза-ответ с использованием подгонки четырехпараметрической логистической кривой.

Анализ ингибирования клеточного pERK

15 Клетки HCC827 (ATCC, Манассас, США) высевали в 96-луночные планшеты при плотности 1×10^5 клеток/лунку в среде RPMI с добавкой 10% FBS (фетальная бычья сыворотка) и инкубировали в течение 24 ч. Соединения сначала разбавляли в ДМСО, а затем в бессывороточной среде, после чего добавляли к клеткам в трех параллельных опытах до конечной концентрации 0,1% ДМСО. Планшеты
20 инкубировали при 37 °C в течение 0,5 часа в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 в воздухе.

После обработки соединением среду удаляли, и клетки лизировали, добавляя в каждую лунку 50 мкл буфера для лизиса (Cell Signaling Technology, Беверли, США). Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 25 минут при
25 встряхивании. Уровни pERK измеряли в лизатах с использованием сэндвич-варианта твёрдофазного иммуноферментного анализа PathScan® phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) (Cell Signalling Technology, Беверли, США) в соответствии с инструкцией к набору. Вкратце, 50 мкл клеточного лизата добавляли к 50 мкл разбавителя для образцов ИФА в 96-луночном планшете для ИФА и инкубировали в
30 течение ночи при 4 °C. После промывания в лунку добавляли 100 мкл детектирующего антитела и планшеты инкубировали в течение 1 часа при 37 °C. Планшеты снова промывали и инкубировали при 37 °C в течение 30 минут с 100 мкл вторичного антитела, связанного с HRP (пероксидаза хрена), на лунку. После окончательной промывки добавляли 100 мкл на лунку субстрата TMB (3,3',5,5'-тетраметилбензидин), и
35 планшеты инкубировали при 37 °C для проявления окраски. Проявление окраски

останавливали добавлением 100 мкл на лунку останавливающего раствора. Планшеты считывали на планшет-ридере SpectraMax Gemini (Molecular Devices, Акфилд, Великобритания) при 450 нм.

- 5 Вычитали средний сигнал для пустых лунок (без добавления клеток) из сигналов всех лунок с образцами. Уровни pERK затем выражали как «процент от контроля», используя в качестве контроля образцы, обработанные ДМСО. Кривые доза-ответ генерировали с помощью GraphPad Prism версии 6 (GraphPad Software, Ла-Хойя, США) и аппроксимировали с использованием четырехпараметрической логистической кривой.

10 Результаты

Таблица 2 - Биологические данные, полученные из анализов, как описано в данном документе

Пример	SHP2 (IC50, мкМ)	Анализ клеточного pERK (IC50, мкМ)
1	0,020	0,074
2	0,017	0,081
3	0,0056	0,040
4	0,0053	--
5	0,0076	0,046
6	0,018	0,012
7	0,011	0,0063
8	0,0071	0,0036
9	0,018	0,045
10	0,019	0,017
11	66% при 0,030	0,032
12	0,015	0,033
13	35% при 0,010	0,095
14	0,013	0,15
15	0,0076	0,059
16	0,0070	0,0062
17	0,014	0,0053
18	37% при 0,0030	0,0049

Пример	SHP2 (IC ₅₀ , мкМ)	Анализ клеточного pERK (IC ₅₀ , мкМ)
19	0,0098	0,10
20	0,0071	0,0041
21	0,015	0,0057
22	0,011	0,0084
23	0,0054	0,0058
24	0,011	0,0064
25	0,024	0,028
26	0,028	0,018

В тех случаях, когда было получено более одной точки данных, в таблице выше представлено среднее значение (например, геометрическое или арифметическое среднее) этих точек данных.

Комбинированный протокол для пролиферации клеток

- 5 Эффект соединения формулы (I) (Соединение I) в комбинации с (Соединением II) можно оценить с использованием следующих методик.

Протокол 1

- 10 Клетки из линий раковых клеток человека (например, доступных из коммерческих источников, таких как ATCC или ECCCAC) высевает на 96-луночные планшеты для культивирования тканей, например, в концентрации 2×10^3 - 4×10^3 клеток/луночку. Клеткам дают возможность восстановиться в течение 16-24 часов перед добавлением соединения (соединений) или контрольного носителя (например, 0,1-0,5% ДМСО).

В соответствии с матрицей доза-ответ, соединения в 0,1-0,5% (об./об.) диметилсульфоксиде (ДМСО) могут добавляться по одной из следующих схем:

- 15 а) Одновременно, в течение 72 часов.
 б) Соединение I в течение 24 часов, а затем Соединение II в течение 48 часов.
 в) Соединение II в течение 24 часов, а затем Соединение I в течение 48 часов.

- 20 Через в общей сложности 72-96 часов инкубации с соединением, добавляют 20 мкл аламара синего. После еще 6 ч инкубации при 37 °C планшет может быть считан, например, на ридере Spectramax Gemini (Molecular Devices; возбуждение 535 нм, испускание 590 нм). Значения GI₅₀ рассчитываются с использованием сигмоидального уравнения реакции на дозу (программное обеспечение Prism GraphPad, Ла-Хойя, Калифорния, США). После этого могут быть определены значения GI₅₀ или IC₅₀ для Соединения II в присутствии различных доз Соединения I.

- В качестве альтернативы, после в общей сложности 72-96 часов инкубации с соединением клетки фиксируют ледяной 10% (мас./об.) трихлоруксусной кислотой в течение 1 часа на льду, а затем промывают четыре раза dH₂O (дистиллированной водой) с использованием устройства для промывки планшетов (Labsystems Wellwash Ascent) и сушат на воздухе. Затем клетки окрашивают 0,4% (мас./об.) сульфородамино В (Sigma) в 1%-ной уксусной кислоте в течение 20 минут при комнатной температуре, а затем четыре раза промывают 1% (об./об.) уксусной кислотой и сушат на воздухе перед добавлением 10 мМ Трис-буфера для солюбилизации красителя. Продукт колориметрической реакции количественно определяют путем считывания Abs_{490nm} (поглощение при 490 нм) или Abs_{570nm} (поглощение при 570 нм), например, на планшет-ридере Wallac Victor² (многоканальный счетчик 1420 multilabel counter, Perkin Elmer Life Sciences). Определяют GI₅₀ или IC₅₀ для Соединения II в присутствии различных доз Соединения I.
- Синергия определяется, когда значения GI₅₀ или IC₅₀ снижаются в присутствии субэффективных доз Соединения I. Аддитивность определяется, когда ответ на Соединение II и Соединение I вместе приводит к эффекту, эквивалентному сумме (эффектов) двух соединений, взятых по отдельности. Антагонистические эффекты определялись как эффекты, вызывающие повышение значений GI₅₀ или IC₅₀, то есть при которых ответ на два соединения был меньше суммы эффектов двух соединений.

Протокол 2

- Клетки из линий раковых клеток человека (например, доступных из коммерческих источников, таких как ATCC или ECCAC) высевают на 96-луночные планшеты для культивирования тканей, например, в концентрации 2×10^3 - 4×10^3 клеток/лунку. Клеткам дают возможность восстановиться в течение 16-24 часов перед добавлением соединения (соединений) или контрольного носителя (например, 0,1-0,5% ДМСО).

- После в общей сложности 120 часов инкубации с соединением добавляют 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega). После непродолжительной 10-минутной инкубации при комнатной температуре планшет можно считать с помощью люминометра, например, на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Значения IC₅₀ и % ингибирования рассчитывают с использованием XLfit. После этого можно определить IC₅₀ или % ингибирования для Соединения II в присутствии различных доз Соединения I.

- Синергетический анализ выполняют с использованием специального скрипта языка R для пакетной обработки файлов исходных данных. Для обобщения данных генерируют

результаты в различных числовых и графических форматах. SynergyFinder использовали для определения того, демонстрируют ли два тестируемых соединения синергизм, с использованием четырех независимых математических эталонных моделей (аддитивности по Лёве (Loewe), независимости по Блисссу (Bliss), самого эффективного отдельно взятого агента и модели ZIP (нулевого потенциала взаимодействия)).

Протокол 3

Можно использовать клеточные линии и культуральную среду, как указано ниже. Клеточные линии были получены из ATCC или банка ресурсов для исследований в области здравоохранения (Health Science Research Resources Bank).

Клеточная линия	Питательная среда	Количество клеток (клеток/20 мкл/лунку)
NCI-H358, MKN45, NCI-H23	RPMI-1640 по рецептуре ATCC (10% фетальная бычья сыворотка)	500
RT 4	Среда МакКоя (McCoy's) 5A (10% фетальная бычья сыворотка)	500
MV-4-11	IMDM (среда DMEM в модификации Искова) (10% фетальная бычья сыворотка)	500
RMG-I	Среда Хэма (Ham's) F12 (10% фетальная бычья сыворотка)	500

Для измерения выживаемости клеток можно использовать 384-луночный культуральный планшет (781086, Greiner Bio-One International). Все клеточные линии собирают как обычно, затем суспендируют в указанной среде, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. Количество засеиваемых клеток на лунку установлено равным 500 клеткам/20 мкл. После инкубации при 37 °C в течение 24 часов под 5% CO₂, добавляли в каждую лунку с помощью дозатора D300e Digital Dispenser (Tecan) Соединение I и Соединение II, обладающие противоопухолевым действием, или носитель (ДМСО). Концентрация соединения I была задана рядом из 10 значений концентрации. Концентрация каждого противоопухолевого реагента была задана рядом из 8 значений концентрации, включая 0 нМ. После добавления лекарства к клеткам клетки дополнительно инкубировали при 37 °C в течение 3 дней при 5% CO₂.

Показатели выживаемости клеток рассчитывают путем добавления в каждую лунку 20 мкл раствора CellTiter-Glo® 2.0 (Promega), инкубирования клеток при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем измерения интенсивности хемилюминесценции каждой лунки с помощью планшет-ридера (ARVO).

- 5 Определяют значение показателя аддитивности (CI) для каждой концентрации комбинированных лекарственных средств. Комбинаторный эффект двух лекарственных средств оценивали, как показано ниже (Trends Pharmacol. Sci. 4, 450-454, 1983; Pharmacol Rev. 2006, 58(3), 621-81).

Диапазон CI (верхний предел)	Описание
<0,1	Очень сильная синергия
0,1 - 0,3	Сильная синергия
0,3 - 0,7	Синергия
0,7 - 0,85	Умеренная синергия
0,85 - 0,9	Незначительная синергия
0,9 - 1	Почти аддитивный эффект
1 - 1,2	Незначительный антагонизм
1,2 - 1,45	Умеренный антагонизм
1,45 - 3,3	Антагонизм
3,3 - 10	Сильный антагонизм
>10	Очень сильный антагонизм

- 10 Конечно, следует понимать, что настоящее изобретение не должно ограничиваться деталями вышеупомянутых вариантов осуществления, которые описаны только в качестве примера.

ПРИМЕРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ

(i) Состав для таблеток

- 15 Композицию таблетки, содержащую соединение формулы (I), получали путем смешивания подходящего количества соединения (например, 50-250 мг) с подходящими разбавителем, разрыхлителем, средством для прессования и/или скользящим веществом. Одна возможная таблетка содержит 50 мг соединения с 197 мг лактозы (BP) в качестве разбавителя и 3 мг стеарата магния в качестве смазывающего вещества и средства для прессования для формования таблетки

известным способом. Прессованная таблетка может, необязательно, иметь пленочное покрытие.

(ii) Состав для капсулы

5 Состав для капсулы готовят смешиванием 100-250 мг соединения формулы (I) с эквивалентным количеством лактозы и заполнением полученной смеси в стандартные твердые желатиновые капсулы. Подходящий разрыхлитель и/или скользящее вещество могут быть включены в соответствующих количествах при необходимости.

(iii) Инъекционный состав I

10 Парентеральную композицию для введения путем инъекции можно приготовить путем растворения соединения формулы (I) (например, в форме соли) в воде, содержащей 10% пропиленгликоля, с получением концентрации активного соединения 1,5% мас. Затем раствор делают изотоническим, стерилизуют фильтрацией или окончательной стерилизацией, заполняют ампулу или флакон или предварительно наполняемый шприц и герметизируют.

(iv) Инъекционный состав II

Парентеральную композицию для инъекций получают путем растворения в воде соединения формулы (I) (например, в форме соли) (2 мг/мл) и маннита (50 мг/мл), стерильной фильтрации раствора или окончательной стерилизации, и наполнения герметичных флаконов по 1 мл или ампул или предварительно наполняемого шприца.

(v) Инъекционная композиция III

20 Композиция для внутривенной доставки путем инъекции или инфузии может быть приготовлена путем растворения соединения формулы (I) (например, в форме соли) в воде при концентрации 20 мг/мл, а затем регулирования изотоничности. Флакон затем запечатывают и стерилизуют в автоклаве, или наполняют ампулу или флакон или предварительно заполняемый шприц, стерилизуют фильтрацией и герметизируют.

(vi) Инъекционная композиция IV

30 Композиция для внутривенной доставки путем инъекции или инфузии может быть приготовлена путем растворения соединения формулы (I) (например, в форме соли) в воде, содержащей буфер (например, 0,2М ацетатный, pH 4,6) при 20 мг/мл. Флакон, ампулу или предварительно заполняемый шприц затем герметизируют и стерилизуют автоклавированием, или стерилизуют фильтрацией и герметизируют.

(vii) Состав для подкожных или внутримышечных инъекций

Композицию для подкожного или внутримышечного введения готовят путем смешивания соединения формулы (I) с кукурузным маслом для применения в фармацевтике до концентрации 5-50 мг/мл. Композицию стерилизуют и помещают в подходящий контейнер.

5 (viii) Лиофилизированный состав I

Аликвоты состава, содержащего соединение формулы (I), помещают во флаконы по 50 мл и лиофилизируют. Во время лиофилизации композиции замораживают, используя протокол одностадийного замораживания при (-45 °C). Температуру повышают до -10 °C для нормализации, затем снижают до замерзания при -45 °C, затем проводят первичную сушку при +25 °C в течение приблизительно 3400 минут, а затем вторичную сушку с повышенными степенями, если температура достигает 50 °C. Давление при первичной и вторичной сушке устанавливают на уровне 80 миллитор.

(ix) Лиофилизированный состав II

Аликвоты составленного соединения формулы (I) или его соли, как определено в данном документе, помещают во флаконы на 50 мл и лиофилизируют. Во время лиофилизации композиции замораживают, используя протокол одностадийного замораживания при (-45 °C). Температуру повышают до -10 °C для нормализации, затем снижают до замерзания при -45 °C, затем проводят первичную сушку при +25 °C в течение приблизительно 3400 минут, а затем вторичную сушку с повышенными степенями, если температура достигает 50 °C. Давление при первичной и вторичной сушке устанавливают на уровне 80 миллитор.

(x) Лиофилизированный состав для применения при внутривенном введении III

Водный забуференный раствор готовят растворением соединения формулы I в буфере. Забуференным раствором наполняют контейнер (такой как стеклянный флакон типа 1), проводя при этом фильтрацию для удаления твердых частиц, затем контейнер частично герметизируют (например, с помощью пробки Fluorotec). Если соединение и состав достаточно стабильны, то состав стерилизуют в автоклаве при 121 °C в течение подходящего периода времени. Если состав не устойчив к автоклавированию, его можно стерилизовать с использованием подходящего фильтра и разлить в стерильных условиях в стерильные флаконы. Раствор лиофилизируют с использованием подходящего цикла. По завершении цикла сублимационной сушки флаконы снова заполняют азотом до атмосферного давления, закрывают пробками и укупоривают (например, с помощью алюминиевой обжимной крышечки). Для внутривенного введения лиофилизированное твердое вещество может быть восстановлено в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как 0,9%

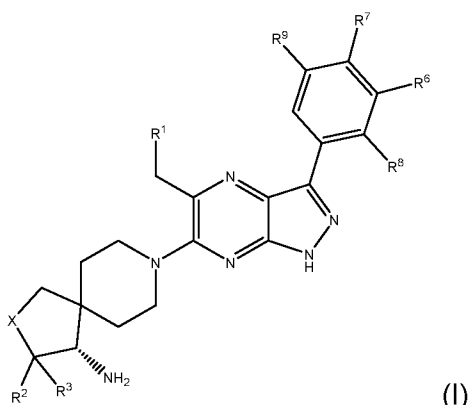
физиологический раствор или 5% декстроза. Раствор может дозироваться «как есть», или может дополнительно разбавляться перед введением в инфузионном пакете (содержащем фармацевтически приемлемый разбавитель, такой как 0,9% физиологический раствор или 5% декстроза).

5 (xii) Порошок в бутылке

Композицию для перорального введения готовят путем заполнения бутылки или флакона соединением формулы (I). Затем композицию восстанавливают подходящим разбавителем, например, водой, фруктовым соком или коммерчески доступным носителем, таким как OraSweet или Syrspend. Восстановленный раствор можно дозировать в мерные чашки или пероральные шприцы для введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его таутомер, или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где:

- 5 R^1 представляет собой водород или гидроксил;
- R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, галогена, C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила, гидрокси- C_{1-4} -алкила и -CN;
- X представляет собой O или CR^4R^5 ;
- R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксила, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и галогид- C_{1-4} -алкила;
- 10 R^6 и R^7 представляют собой водород, C_{1-4} -алкокси или галоген (например, хлор или фтор), или R^6 и R^7 соединены с образованием кольца A, которое необязательно замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R^{10} ;
- кольцо A представляет собой либо:
- 15 (i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, либо
- (ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо,
- 20 причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо
- (iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S;
- 25 R^8 выбирают из галогид- C_{1-4} -алкила (например, -CF₃), -CH₃ и галогена (например, хлора или фтора);
- R^9 выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила (например, -CH₃), галогид- C_{1-4} -алкила (например, -CF₃) и галогена (например, хлора);

R^{10} независимо выбирают из галогена, циано, циано- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2-CN$), гидроксила, $=O$ (оксо), C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH_3$), галоид- C_{1-4} -алкила (например, $-CHF_2$), C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и $-OCH(CH_3)_2$), гидрокси- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2OH$), C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2-O-CH_3$ или $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), C_{1-4} -алкилсульфона (например, $-SO_2CH_3$), amino, моно- C_{1-4} -алкиламино, ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$), amino- C_{1-4} -алкилена (например, $-CH_2NH_2$), $-C_{1-4}$ -алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}\text{-алкил})_q$, $-C_{0-4}$ -алкилен- $NHC(=O)C_{1-6}$ -алкила, сульфонамид- C_{0-4} -алкилена (например, $-SO_2NR^x_2$ или $-CH_2SO_2NR^x_2$, где R^x независимо выбирают из H и C_{1-6} -алкила), 3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем необязательный заместитель выбирают из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, C_{1-4} -алкила, замещенного необязательно замещенной пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем необязательный заместитель выбирают из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем необязательный заместитель выбирают из C_{1-4} -алкила и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, причем необязательный заместитель выбирают из C_{1-4} -алкила; q выбирают из 0, 1 или 2.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой O.

3. Соединение формулы (I) по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, галогена и C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими галогенами (например, C_1 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами).

4. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 или 3, отличающееся тем, что X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 представляет собой водород, а R^5 выбирают из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода, в частности, фтора) и галоидметила (например, моногалоидметила, дигалоидметила и тригалоидметила, где галоид выбирают из фтора, хлора, брома или йода).

5. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гидроксил.
6. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.
- 5 7. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород и R^3 выбирают из C_{1-4} -алкила, галогид- C_{1-4} -алкила, гидрокси- C_{1-4} -алкила и -CN.
8. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород, и R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил, например, -CH₃.
- 10 9. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R^8 выбирают из -CH₃, хлора и фтора.
10. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R^8 представляет собой хлор.
11. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что R^9
- 15 представляет собой водород.
12. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что R^6 и R^7 представляют собой водород или галоген (например, хлор или фтор).
13. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что R^6 и R^7 соединены с образованием кольца А, которое необязательно замещено одной или
- 20 несколькими (например, 1, 2 или 3) группами R^{10} ;
при этом кольцо А представляет собой либо:
- (i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два
- 25 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, либо
- (ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо
- (iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое
- 30 кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.
14. Соединение формулы (I) по п. 13, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо) или шестичленное

ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S.

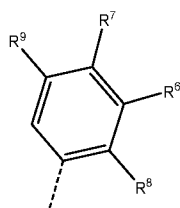
15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой
5 пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо (например, ароматическое кольцо или неароматическое кольцо), причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S.

16. Соединение по п. 15 или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль или
10 сольват, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пятичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

17. Соединение по любому из пп. 1-13 или его таутомер, фармацевтически
15 приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой либо:

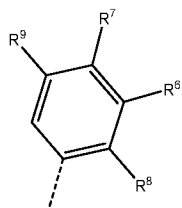
(i) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо
20 (ii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

18. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что фрагмент

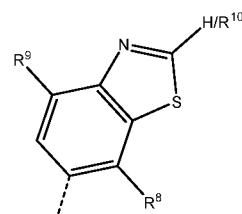
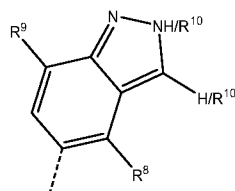
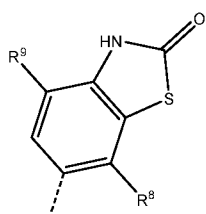
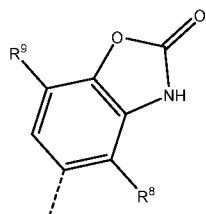


25 выбирают из Таблицы I или Таблицы II в данном документе.

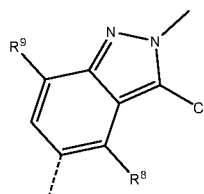
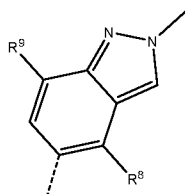
19. Соединение по п. 18 или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что фрагмент



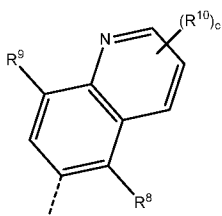
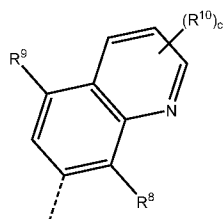
выбирают из:



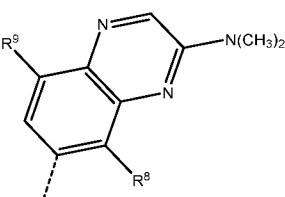
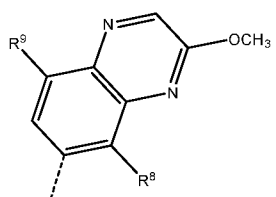
, например,



или выбирают из:



5 например,

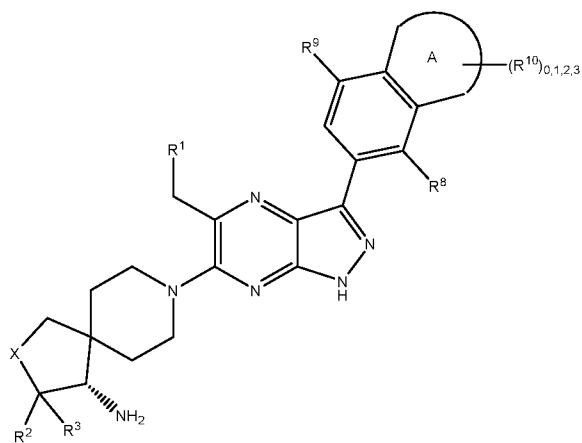


20. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что R^{10} независимо выбирают из галогена, циано, циано- C_{1-4} -алкила (например, $-CH_2-CN$), гидроксила, $=O$ (оксо), C_{1-4} -алкила (например, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$), галоид- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси (например, $-OCH_3$), гидрокси- C_{1-4} -алкила (например, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2OH$), ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-N(CH_3)_2$) и C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -

алкилена (например, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), например, R^{10} независимо выбирают из галогена, циано, гидроксила, $=\text{O}$ (оксо) и C_{1-4} -алкила (например, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что R^{10} независимо выбирают из галогена, циано, гидроксила, $=\text{O}$ (оксо), C_{1-4} -алкокси (например, $-\text{OCH}_3$), ди- C_{1-4} -алкиламино (например, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) и C_{1-4} -алкила (например, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), например, R^{10} независимо выбирают из гидроксила, $=\text{O}$ (оксо) и C_{1-4} -алкила (например, $-\text{CH}_3$).

22. Соединение по п. 1. или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что R^6 и R^7 соединены с образованием кольца А, а соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XVIII):



(XVIII).

23. Соединение по п. 1 или его таутомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение выбирают из:

(1R,3R)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-3-(трифторметил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин;

(1R)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин;

(4S)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

(4S)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

(4S)-8-[3-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

(3S,4S)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;

- {6-[(1R)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- 5 (3S,4S)-8-[3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- (3S,4S)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- (4S)-8-{3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил}-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 10 7-{6-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-3-ил}-8-хлор-N,N-диметилхиноксалин-2-амин;
- (4S)-8-[3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- 15 (1R)-8-[3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин;
- (1R)-8-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин;
- {6-[(1R)-1-амино-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- 20 {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-[5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- 25 (3S,4S)-8-[3-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-ил]-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин;
- {6-[(1R,3S)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- 30 {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;
- 35 {6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-5-ил}метанола;

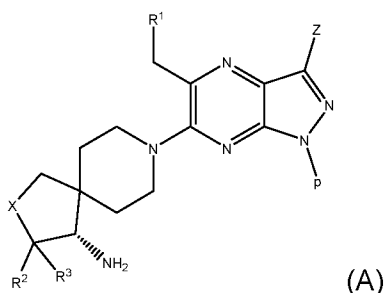
(3S,4S)-8-{3-[3-(азетидин-1-ил)-5-хлорхиноксалин-6-ил]-5-метил-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин; и
(3S,4S)-8-{3-[5-хлор-3-(морфолин-4-ил)хиноксалин-6-ил]-5-метил-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиразин-6-ил}-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

- 5 24. Комбинация, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-23 с одним или более (например, 1 или 2) другими терапевтическими средствами (например, противоопухолевыми агентами).
25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-23 или комбинацию по п. 24.
- 10 26. Соединение по любому из пп. 1-23, комбинация по п. 24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения в терапии.
27. Соединение по любому из пп. 1-23, комбинация по п. 24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения в профилактике или лечении болезненного состояния или патологического состояния, опосредованного SHP2.
- 15 28. Соединение по любому из пп. 1-23, комбинация по п. 24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения в профилактике или лечении болезненного состояния или патологического состояния, как описано в данном документе.
29. Соединение по любому из пп. 1-23, комбинация по п. 24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения в профилактике или лечении рака.
- 20 30. Применение соединения по любому из пп. 1-23, комбинации по п. 24 или фармацевтической композиции по п. 25 для производства лекарственного средства для применения в профилактике или лечении болезненного состояния или патологического состояния, как описано в данном документе.
31. Способ профилактики или лечения заболевания или патологического состояния,
25 как описано в данном документе, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-23, комбинации по п. 24 или фармацевтической композиции по п. 25.
32. Соединение по любому из пп. 1-23 или фармацевтическая композиция по п. 24 для
применения в профилактике или лечении рака, отличающиеся тем, что соединение
применяют в сочетании с одним или несколькими другими терапевтическими
30 средствами (например, противоопухолевыми агентами) или терапиями.

33. Соединение по любому из пп. 1-23 для применения в комбинированной терапии с одним или несколькими другими терапевтическими средствами (например, противоопухолевыми агентами) или терапиями.

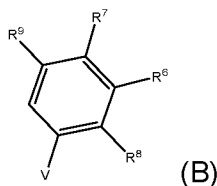
34. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп. 1-23 или его таутомера, стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий:

(а) реакцию сочетания соединения формулы (A) или его защищенного производного:



10 где X, R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и Z представляет собой металлсодержащий остаток (такой как галогенид цинка, например, хлорид цинка) или уходящую группу (такую как галоген, например, иод или бром)

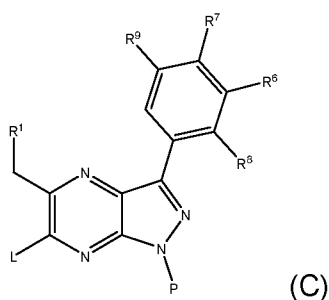
15 с соединением формулы (B) или его защищенным вариантом



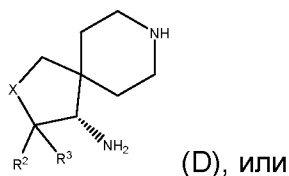
20 где R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), и V представляет собой содержащий металл или металлоид остаток (такой как бороновая кислота, пинаколборонат, галогенид магния или галогенид цинка, например, бороновая кислота, пинаколборонат) или уходящую группу, такую как галоген,

с последующей реакцией снятия защиты, подходящей для удаления защитных групп; или

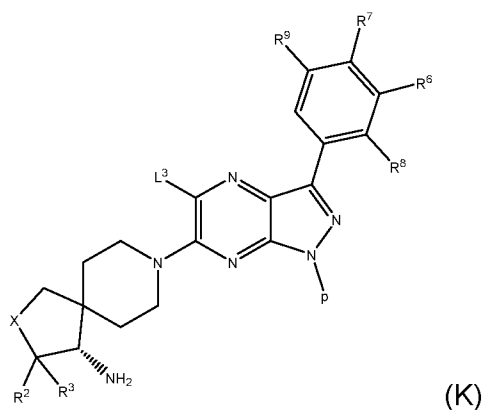
(b) реакцию сочетания соединения формулы (C) или его защищенного производного:



где R^1 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), X представляет собой CH, P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, L представляет собой уходящую группу (такую как хлорид), с соединением формулы (D) или его защищенным производным, где X, R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I);



(с) введение в реакцию соединения формулы (K) или его защищенного производного



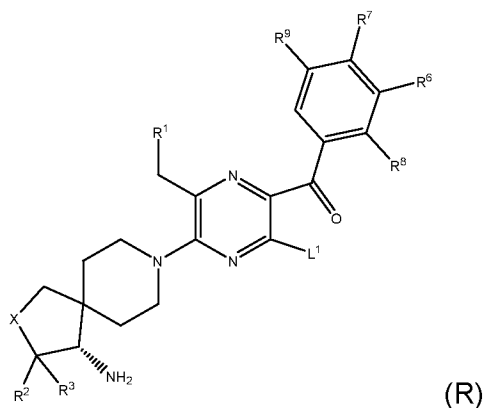
где X, R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные в данном документе для соединения формулы (I), P представляет собой защитную группу амина (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП, или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM), N,N-диметилсульфамоил или водород, L^3 представляет собой уходящую группу (такую как галоген, например, бром), либо:

(i) с металлоорганическими соединениями формулы CH_3M , где M представляет собой металл (например, $CH_3-Zn-Hal$, где Hal представляет собой галоген, например, хлорид, бромид или иодид) в присутствии металлического

катализатора (такого как (1,3-диизопропилимидазол-2-илиден)-(3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид) с получением соединения формулы (I), где R¹ представляет собой H; либо

(ii) с алкилборонатом (таким как (2-триметилсилил)этоксиметилтрифторборат калия) в присутствии фоторедокс-катализатора (такого как [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆), металлического катализатора (такого как комплекс диметилового эфира этиленгликоля с хлоридом никеля(II), лиганда (такого как 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил), основания (такого как дикалийфосфат) и источника света (такого как синий светодиод), с получением соединения формулы (I), где R¹ представляет собой -CH₂OH; или

(d) циклизацию соединения формулы (R) или его защищенных производных;



где X, R¹, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I) и L¹ представляет подходящую уходящую группу, такую как галоген, с использованием гидразина или защищенного производного гидразина;

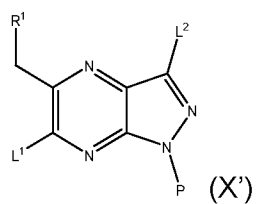
в каждом случае, необязательно, с последующей стадией снятия защиты; или

(e) удаление защитной группы защищенного производного соединения формулы (I); или

(f) взаимопревращение соединения формулы (I) или его защищенного производного в другое соединение формулы (I) или его защищенное производное; или

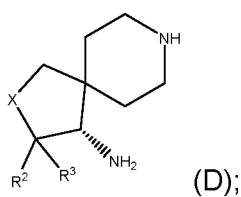
(g) необязательно, образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

35. Способ получения соединения формулы (I) или его таутомера, стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата по п. 38, отличающийся тем, что соединение формулы (A) получают реакцией соединения формулы (X') или его защищенного производного:



где R^1 имеет значения, определенные в п. 1, P представляет собой защитную группу (такую как 2-тетрагидропиран; ТГП или 2-(триметилсилил)этоксиметил; SEM) или представляет собой водород, и L^1 и L^2 независимо представляют собой уходящие
5 группы (такие как галогенид, например, хлор, бром или иод);

с соединением формулы (D) или его защищенным производным:



где X, R^2 и R^3 имеют значения, определенные в п. 1.