

СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Изобретение относится к соединениям и фармацевтическим композициям, их получению и их применению при лечении заболевания или патологического состояния, например, рака, и, в частности, тех заболеваний или патологических состояний (например, раковых заболеваний, несущих амплификацию/сверхэкспрессию CCNE1, или раковых заболеваний с мутацией FBXW7), которые зависят от активности мембранно-ассоциированной тирозинкиназы и треонин-специфической cdc2-ингибирующей киназы (Myt1) (название гена PKMYT1).

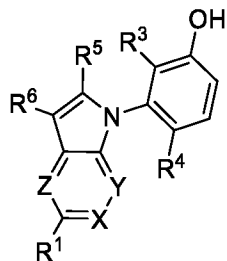
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ДНК непрерывно подвергается воздействию как эндогенных повреждающих факторов (например, остановленные вилки репликации, активные формы кислорода), так и экзогенных повреждающих факторов (УФ, ионизирующее излучение, химическое воздействие), которые могут привести к повреждению ДНК. В результате клетки выработали сложные механизмы для противодействия таким вредоносным событиям, которые в противном случае поставят под угрозу целостность генома и могут вызвать заболевания, связанные с нестабильностью генома, такие как рак. Такие механизмы все вместе именуются ответом на повреждение ДНК (DNA damage response — DDR). Одним из компонентов общего DDR является активация различных путей контрольных точек, которые модулируют специфические механизмы репарации ДНК в различных фазах клеточного цикла, который включает в себя контрольные точки G1, S, G2 и митоз. Большинство раковых клеток утратили свою контрольную точку G1 вследствие мутации p53 и в связи с этим полагаются на контрольную точку G2 для осуществления необходимых коррекций повреждений ДНК до вовлечения в митоз и деления на 2 дочерние клетки.

25 Существует потребность в новых противораковых терапевтических подходах, например, в которых будут использоваться малые молекулы, особенно в видах лечения, позволяющих осуществлять таргетную терапию рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

35 каждый из X, Y и Z независимо представляет собой N или CR²;

R¹ и каждый R² независимо представляют собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно

замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, циано, –N(R⁷)₂, –OR⁷, –C(O)N(R⁸)₂, –SO₂N(R⁸)₂, –SO₂R^{7A} или –Q–R^{7B}; или R¹ объединяется с одним R², который присоединен к соседнему R¹, с образованием необязательно замещенного C₃₋₆ алкилена;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или галоген; R⁵ представляет собой H или –N(R⁷)₂;

R⁶ представляет собой –C(O)NH(R⁸), –C(O)R^{7A} или –SO₂R^{7A};

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил или –SO₂R^{7A}; или две группы R⁷ вместе с атомом, к которому они обе присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероциклила;

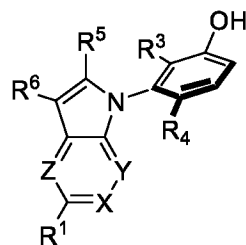
каждый R^{7A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил;

каждый R^{7B} независимо представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, –N(R⁷)₂, –C(O)N(R⁸)₂, –SO₂N(R⁸)₂, –SO₂R^{7A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил; или два R⁸ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероциклила;

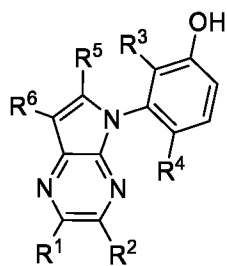
Q представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенилен, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинилен, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкилен, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенилен, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арилен, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклилен или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарилен.

В некоторых вариантах осуществления соединение обогащают атропоизомером формулы (IA):



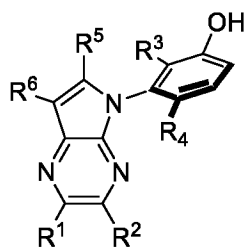
(IA)

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CR². В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II):



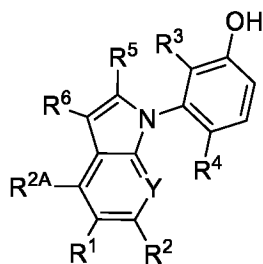
(II)

В некоторых вариантах осуществления соединение обогащают атропоизомером формулы (IIA):



5 (IIA)

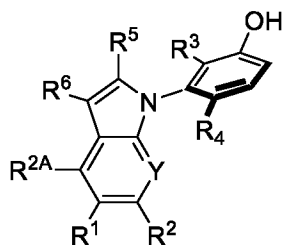
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III):



(III)

где R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, галоген, -N(R⁷)₂, -OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₂R^{7A} или -Q-R^{7B}.

15 В некоторых вариантах осуществления соединение обогащают атропоизомером формулы (IIIA):



(IIIA)

В некоторых вариантах осуществления R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или галоген.

20 В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах

осуществления R^4 представляет собой галоген (например, хлор).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный метил или необязательно замещенный изопропил. R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный метил, необязательно замещенный этил, необязательно замещенный изопропил или необязательно замещенный бутил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,3-тиазолил, 1,2-тиазолил, 1,3-оксазолил, бензо-1,3-тиазолил, бензо-1,3-оксазолил, индолил, бензимидазолил, пиридил, имидазолил, пиримидил, пиазинил, пиридазинил или пиразолил, где R^1 необязательно замещен заместителями, как определено для необязательно замещенного C_{1-9} гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, где R^1 необязательно замещен заместителями, как определено для необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, окса-аза-спиро[3,3]гептан или окса-аза-бицикло[3.2.1]октан, где R^1 необязательно замещен заместителями, как определено для необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный циклогексенил или необязательно замещенный цикlopентенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-Q-R^{7B}$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкинилен. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арилен. В некоторых вариантах осуществления R^{7B} представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{7B} представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, диформетила, триформетила, фтора, хлора, брома, amino, гидроксила, циано, оксо, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$ и $-(CH_2)_n-C(O)Ot-Bu$, где n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-N(R^7)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой диэтиламино.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-N(R^7)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)NH(R^8)$. В некоторых вариантах

осуществления R⁶ представляет собой –C(O)NH₂. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой –C(O)NH(Me). В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой –SO₂R^{7A}. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой –SO₂Me.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1–328 (например, соединений 1–288) и их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция изотопно обогащена дейтерием.

В еще одном аспекте в изобретении предложен способ ингибирования Myt1 в клетке, экспрессирующей Myt1, причем способ включает приведение в контакт клетки с соединением, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления клетка сверхэкспрессирует CCNE1. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме субъекта.

В еще одном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от заболевания или патологического состояния, симптомом которого является гиперпролиферация клеток, и нуждается в лечении такого заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий CCNE1.

В еще одном другом аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора Myt1, при этом рак был ранее определен как рак, сверхэкспрессирующий CCNE1.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора Myt1, при этом рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий CCNE1.

В еще одном другом аспекте в изобретении предложен способ индуцирования гибели раковых клеток, сверхэкспрессирующих CCNE1, причем способ включает приведение в контакт клетки с эффективным количеством ингибитора Myt1.

В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Myt1 представляет собой соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления рак, сверхэкспрессирующий CCNE1, представляет собой рак матки, рак яичника, рак молочной железы, рак желудка, рак пищевода, рак легкого или рак эндометрия.

В еще одном другом аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора Myt1, при этом рак был ранее определен как рак, имеющий инактивирующую мутацию гена *FBXW7*.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора Myt1, при этом рак имеет инактивирующую мутацию гена *FBXW7*.

В еще одном другом аспекте в изобретении предложен способ индуцирования гибели раковых клеток с мутацией FBXW7, причем способ включает приведение в контакт клетки с эффективным количеством ингибитора Myt1.

В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме субъекта. рак представляет собой рак матки, колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого или рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Myt1 представляет собой соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем документе используются сокращения и термины, которые обычно используются в области органической химии, медицинской химии, фармакологии и медицины и хорошо известны практикующим специалистам в этих областях. Репрезентативные сокращения и определения представлены ниже:

Ас представляет собой ацетил [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$], Ac_2O представляет собой уксусный ангидрид; AcOH представляет собой уксусную кислоту; АПК представляет собой антигенпрезентирующую клетку; водн. представляет собой водный; 9-BBN представляет собой 9-борабицикло[3.3.1]нонан; BINAP представляет собой (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Bn представляет собой бензил; BOC представляет собой трет-бутилоксикарбонил; CDI представляет собой карбонилдиимидазол; ДХМ представляет собой дихлорметан; DIAD представляет собой диизопропилазодикарбоксилат; DIBAL представляет собой гидрид диизобутилалюминия; DIPEA представляет собой диизопропилэтиламин; DMA представляет собой диметилацетамид; DMAP представляет собой 4-диметиламинопиридин; ДМФ представляет собой N,N-диметилформамид; ДМСО представляет собой диметилсульфоксид; dppf представляет собой 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; EDAC (или EDC) представляет собой 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодиимид HCl; ИЭР представляет собой масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением; Et_2O представляет собой диэтиловый эфир; Et_3N представляет собой триэтиламин; Et представляет собой этил; EtOAc представляет собой этилацетат; EtOH представляет собой этанол; 3-F-Ph представляет собой 3-фторфенил; HATU представляет собой (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат; HCl представляет собой соляную кислоту; HOBt представляет собой 1-гидроксибензотриазол; ВЭЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию; ЖХМС представляет собой ВЭЖХ с масс-спектральным обнаружением; LiHMDS представляет собой бис(триметилсилил)амид лития; LG представляет собой уходящую группу; М представляет собой молярную концентрацию; mCPBA представляет собой метахлорпербензойную кислоту; ммоль представляет собой миллимоль; Me представляет собой метил; MeCN представляет собой ацетонитрил; MeOH представляет собой метанол; Ms представляет собой метансульфонил; МС представляет собой масс-спектрометрию; N представляет собой норму; NaHMDS представляет собой гексаметилдисилиазид натрия; NaOAc представляет собой ацетат натрия; NaOtBu представляет собой трет-бутоксид натрия; NMO представляет собой N-метилморфолина N-оксид; NMP представляет собой N-метилпирролидинон; ЯМР представляет собой спектроскопию ядерного магнитного резонанса; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий; $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ представляет собой дихлорбис-(трифенилфосфен)палладий; PG обозначает неопределенную защитную группу; Ph представляет собой фенил; PhMe представляет собой толуол; PPh_3 представляет собой трифенилфосфин; PMB представляет собой параметоксибензил; КТ представляет собой комнатную температуру; RBF представляет собой круглодонную

колбу; RuPhos Pd G1 представляет собой хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий (II); SEM представляет собой [2-(триметилсилил)этокси]метил; СФХ представляет собой сверхкритическую флюидную хроматографию; $\text{S}_\text{N}\text{Ag}$ представляет собой нуклеофильное ароматическое замещение; ТВАВ представляет собой тетрабутиламмония бромид; ТВАF представляет собой тетрабутиламмония фторид; ТBS представляет собой трет-бутилдиметилсилил; tBu представляет собой трет-бутил; Tf представляет собой трифлат; ТФК представляет собой трифторуксусную кислоту; ТГФ представляет собой тетрагидрофуран; ТНР представляет собой тетрагидропиран; ТСХ представляет собой тонкослойную хроматографию; TMAD представляет собой тетраметилазодикарбоксамид; TMS представляет собой триметилсилил; TPAP представляет собой перрутат тетрапропиламмония; Ts представляет собой *n*-толуолсульфонил; УЭЖХ представляет собой ультраэффективную жидкостную хроматографию.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В контексте настоящего документа термин «аберрантный» относится к отличающемуся от нормы.

15 При использовании для описания активности аберрантный относится к активности, которая является больше или меньше нормального контроля или среднего значения нормальных здоровых контрольных образцов. Аберрантная активность может относиться к количеству активности, которое приводит к заболеванию, причем возвращение аберрантной активности к нормальному или не связанному с заболеванием количеству (например, путем введения соединения или использования способа, как описано в настоящем документе)

20 приводит к уменьшению заболевания или одного или более симптомов заболевания.

В контексте настоящего документа термин «ацил» представляет группу $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил или гетероцикл. Ацил может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе для каждой соответствующей группы R.

25 В контексте настоящего документа термин «аденокарцинома» представляет злокачественное новообразование, возникающее из железистых клеток, выстилающих органы в организме. Неограничивающие примеры аденокарцином включают в себя немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода и колоректальный рак.

В контексте настоящего документа термин «алканоил» представляет собой водород или алкильную

30 группу, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу и проиллюстрирована формилом (т. е. карбоксиальдегидной группой), ацетилом, пропионоилом, бутирилом и изобутирилом. Незамещенные алканоильные группы содержат от 1 до 7 атомов углерода. Алканоильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный C1-7 алканоил), как описано в настоящем документе для алкильной группы. Окончание «оил» может быть добавлено к другой

35 группе, определенной в настоящем документе, например, арильной, циклоалкильной и гетероциклической, чтобы определить «арилоил», «циклоалканоил» и «(гетероциклический)оил». Эти группы представляют карбонильную группу, замещенную арилом, циклоалкилом или гетероциклилом, соответственно. Каждый из «арилоила», «циклоалканоила» и «(гетероциклический)оила» может быть необязательно замещенным, как определено для «арила», «циклоалкила» или «гетероциклила», соответственно.

40 В контексте настоящего документа термин «алкенил» представляет ациклические одновалентные линейные или разветвленные углеводородные группы, содержащие одну, две или три углерод-углеродные двойные связи. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают в себя этенил, проп-1-енил, проп-

2-енил, 1-метилэтилен, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метилпроп-1-енил, 2-метилпроп-1-енил и 1-метилпроп-2-енил. Алкенильные группы могут быть необязательно замещенными, как определено в настоящем документе для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Необязательно замещенный алкенилен представляет собой алкенилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для алкенила.

В контексте настоящего документа термин «алкокси» представляет химический заместитель формулы $-OR$, где R представляет собой C_{1-6} алкильную группу, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа может быть дополнительно замещена, как определено в настоящем документе. Термин «алкокси» может быть объединен с другими терминами, определенными в настоящем документе, например, арилом, циклоалкилом или гетероциклом, чтобы определить «арилалкокси», «циклоалкилалкокси» и «(гетероцикл)алкокси» группы. Эти группы представляют алкокси, который замещен арилом, циклоалкилом или гетероциклом, соответственно. Каждый из «арилалкокси», «циклоалкилалкокси» и «(гетероцикл)алкокси» может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе для каждой отдельной части.

В контексте настоящего документа термин «алкоксиалкил» представляет химический заместитель формулы $-L-O-R$, где L представляет собой C_{1-6} алкилен, а R представляет собой C_{1-6} алкил. Необязательно замещенный алкоксиалкил представляет собой алкоксиалкил, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к ациклической линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, которая, если является незамещенной, содержит от 1 до 12 атомов углерода, если не указано иное. В определенных предпочтительных вариантах осуществления незамещенный алкил имеет от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы проиллюстрированы метилом, этилом, n- и изопропилом; n-, втор-, изо- и трет-бутилом; неопентилом и т. п. и могут быть необязательно замещены, если позволяет валентность, одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп из двух или более атомов углерода, четырьмя или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: amino; алкокси; арила; арилокси; азида; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галогена; гетероцикла; (гетероцикл)окси; гетероарила; гидроксид; нитро; тиола; силила; циано; алкилсульфонил; алкилсульфинил; алкилсульфенил; $=O$; $=S$; $-C(O)R$ или $-SO_2R$, где R представляет собой amino; и $=NR'$, где R' представляет собой H, алкил, арил или гетероцикл. Каждый из заместителей может сам по себе быть незамещенным или, если позволяет валентность, замещенным незамещенными заместителями, определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы.

В контексте настоящего документа термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. Необязательно замещенный алкилен представляет собой алкилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкиламино» относится к группе, имеющей формулу $-N(R^{N1})_2$ или $-NHR^{N1}$, в которой R^{N1} представляет собой алкил, как определено в настоящем документе. Алкильная часть в алкиламино может быть необязательно замещена, как определено для алкила. Каждый необязательный заместитель в замещенном алкиламино может сам по себе быть незамещенным или, если позволяет валентность, замещенным незамещенными заместителями, определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы.

В контексте настоящего документа термин «алкилсульфенил» представляет группу формулы $-S-$

(алкил). Алкилсульфенил может быть необязательно замещенным, как определено для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкилсульфинил» представляет группу формулы $-S(O)-(алкил)$. Алкилсульфинил может быть необязательно замещенным, как определено для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкилсульфонил» представляет группу формулы $-S(O)_2-(алкил)$. Алкилсульфонил может быть необязательно замещенным, как определено для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкинил» означает одновалентные линейные или разветвленные углеводородные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода и содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, и проиллюстрирован этинилом, 1-пропинилом и т. п. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными (например, необязательно замещенный алкинил), как определено для алкила.

В контексте настоящего документа термин «алкинилен» относится к двухвалентной алкинильной группе. Необязательно замещенный алкинилен представляет собой алкинилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для алкинила.

В контексте настоящего документа термин «амино» представляет $-N(R^{N1})_2$, где, если амино является незамещенным, оба R^{N1} представляют собой H; или, если амино является замещенным, каждый R^{N1} независимо представляет собой H, $-OH$, $-NO_2$, $-N(R^{N2})_2$, $-SO_2OR^{N2}$, $-SO_2R^{N2}$, $-SOR^{N2}$, $-C(O)OR^{N2}$, N-защитную группу, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, ариалкил, арилокси, циклоалкил, циклоалкенил, гетероалкил или гетероцикл, при условии что по меньшей мере один R^{N1} не представляет собой H, и где каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Каждый из заместителей может сам по себе быть незамещенным или замещенным незамещенными заместителями, определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы. В некоторых вариантах осуществления амино представляет собой незамещенный амино (т. е. $-NH_2$) или замещенный амино (например, $-NHR^{N1}$), где R^{N1} независимо представляет собой $-OH$, SO_2OR^{N2} , $-SO_2R^{N2}$, $-SOR^{N2}$, $-COOR^{N2}$, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил, и каждый R^{N2} может представлять собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления замещенный амино может представлять собой алкиламино, в котором алкильные группы являются необязательно замещенными, как описано в настоящем документе для алкила. В некоторых вариантах осуществления амино группа представляет собой $-NHR^{N1}$, в которой R^{N1} представляет собой необязательно замещенный алкил.

В контексте настоящего документа термин «арил» представляет моно-, бициклическую или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, имеющую одно или два ароматических кольца. Арильная группа может включать в себя от 6 до 10 атомов углерода. Все атомы в пределах незамещенной карбоциклической арильной группы представляют собой атомы углерода. Неограничивающие примеры карбоциклических арильных групп включают в себя фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, инденил и т. п. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфинила; алкилсульфенила; алкилсульфонила; амино; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галогена; гетероалкила; гетероцикла; (гетероцикл)окси; гидроксид; нитро; тиола; силила; $-(CH_2)_n-C(O)OR^A$; $-C(O)R$ и $-SO_2R$, где R представляет собой амино или алкил, R^A представляет собой H или алкил, а n равно 0 или 1. Каждый из заместителей может сам по себе быть незамещенным или замещенным незамещенными заместителями, определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы.

В контексте настоящего документа термин «арилалкил» представляет алкильную группу,

замещенную арильной группой. Арильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, как описано в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «арилен» относится к двухвалентной арильной группе. Необязательно замещенный арилен представляет собой арилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для арила.

В контексте настоящего документа термин «арилокси» представляет химический заместитель формулы $-OR$, где R представляет собой арильную группу, если не указано иное. В необязательно замещенном арилокси арильная группа является необязательно замещенной, как описано в настоящем документе для арила.

В контексте настоящего документа термин «азидо» представляет группу $-N_3$.

В контексте настоящего документа термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруживаемых у млекопитающих (например, людей).

В контексте настоящего документа термин «карбоциклический» представляет необязательно замещенную C3-16 моноциклическую, бициклическую или трициклическую структуру, в которой кольца, которые могут быть ароматическими или неароматическими, образованы атомами углерода. Карбоциклические структуры включают в себя циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и определенные арильные группы.

В контексте настоящего документа термин «карбонил» представляет группу $-C(O)-$.

В контексте настоящего документа термин «карцинома» относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, склонных проникать в окружающие ткани и вызывать метастазы.

В контексте настоящего документа термин «циано» представляет группу $-CN$.

Термины «CCNE1» и «циклин E1», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к G1/S-специфическому циклину E1 (название гена: *CCNE1*). Клетка, сверхэкспрессирующая CCNE1, представляет собой клетку, которая демонстрирует более высокую активность CCNE1, чем клетка, обычно экспрессирующая CCNE1. Например, клетка, сверхэкспрессирующая CCNE1, представляет собой клетку, которая демонстрирует число копий по меньшей мере равное 3 по сравнению с нормальной диплоидной клеткой с 2 копиями. Таким образом, клетка, демонстрирующая число копий более 3 CCNE1, представляет собой клетку, сверхэкспрессирующую CCNE1. Сверхэкспрессию CCNE1 можно измерить путем определения уровня экспрессии продукта гена в клетке (например, число транскриптов мРНК CCNE1 или уровень белка CCNE1).

В контексте настоящего документа термин «циклоалкенил» относится к неароматической карбоциклической группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь в кольце и от трех до десяти атомов углерода (например, C₃₋₁₀ циклоалкенил), если не указано иное. Неограничивающие примеры циклоалкенила включают в себя циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, норборнен-1-ил, норборнен-2-ил, норборнен-5-ил и норборнен-7-ил. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкенил), как определено для циклоалкила.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкенилалкил» представляет алкильную группу, замещенную циклоалкенильной группой, каждая как определено в настоящем документе. Циклоалкенильная и алкильная части могут быть замещены как отдельные группы, определенные в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкенилен» представляет двухвалентную

циклоалкенильную группу. Необязательно замещенный циклоалкенилен представляет собой циклоалкенилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для циклоалкила.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкокси» представляет химический заместитель формулы $-OR$, где R представляет собой циклоалкильную группу, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа может быть дополнительно замещена, как определено в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к циклической алкильной группе, имеющей от трех до десяти атомов углерода (например, C_3 - C_{10} циклоалкил), если не указано иное. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими. Бициклические циклоалкильные группы могут иметь тип бицикло[$p.q.0$]алкил, в котором каждое из p и q независимо равно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при условии что сумма p и q равна 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Альтернативно, бициклические циклоалкильные группы могут включать в себя мостиковые циклоалкильные структуры, например, бицикло[$p.q.r$]алкил, в которых r равно 1, 2 или 3, каждое из p и q независимо равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6, при условии что сумма p , q и r равна 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Циклоалкильная группа может представлять собой спироциклическую группу, например, спиро[$p.q$]алкил, в которой каждое из p и q независимо равно 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при условии что сумма p и q равна 4, 5, 6, 7, 8 или 9. Неограничивающие примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, 1-бицикло[2.2.1.]гептил, 2-бицикло[2.2.1.]гептил, 5-бицикло[2.2.1.]гептил, 7-бицикло[2.2.1.]гептил и декалинил. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкил) одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфинила; алкилсульфенила; алкилсульфонила; амина; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галогена; гетероалкила; гетероциклила; (гетероциклил)окси; гетероарила; гидрокси; нитро; тиола; силила; циано; $=O$; $=S$; $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенный амино; $=NR'$, где R' представляет собой H , алкил, арил или гетероциклил; и $-CON(R^A)_2$, где каждый R^A независимо представляет собой H или алкил, или оба R^A вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием гетероциклила. Каждый из заместителей может сам по себе быть незамещенным или замещенным незамещенными заместителями, определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкилалкил» представляет алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, каждая как определено в настоящем документе. Циклоалкильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкилен» представляет двухвалентную циклоалкильную группу. Необязательно замещенный циклоалкилен представляет собой циклоалкилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для циклоалкила.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкинил» относится к одновалентной карбоциклической группе, имеющей одну или две углерод-углеродные тройные связи и имеющей от восьми до двенадцати атомов углерода, если не указано иное. Циклоалкинил может включать одну внутрициклическую связь или мостик. Неограничивающие примеры циклоалкинила включают в себя циклооктинил, циклононинил, циклодецинил и циклодекадинил. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкинил), как определено для

циклоалкила.

«Заболевание» или «патологическое состояние» относятся к самочувствию или состоянию здоровья пациента или субъекта, подлежащих лечению с помощью соединений или способов, представленных в настоящем документе.

5 В контексте настоящего документа термин «FBXW7» относится к гену, транскрипту или белку содержащего повторы F-box/WD белка 7. Ген с мутацией FBXW7, также описанный в настоящем документе как ген FBXW7, имеющий инактивирующую мутацию, представляет собой ген, который не может вырабатывать функциональный белок FBXW7 или вырабатывает сниженное количество белка FBXW7 в клетке.

10 В контексте настоящего документа термин «галоген» представляет галоген, выбранный из брома, хлора, йода и фтора.

В контексте настоящего документа термин «гетероалкил» относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, которая прерывается один раз одним или двумя гетероатомами; два раза, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами; три раза, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами; или четыре раза, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами. Каждый гетероатом независимо представляет собой O, N или S. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой O или N. Ни одна из гетероалкильных групп не содержит два смежных атома кислорода или серы. Гетероалкильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный гетероалкил). Когда гетероалкил является замещенным, а заместитель связан с гетероатомом, заместитель выбирают в зависимости от природы и валентности гетероатома. Таким образом, заместитель, связанный с гетероатомом, если позволяет валентность, выбран из группы, состоящей из =O, -N(R^{N2})₂, -SO₂OR^{N3}, -SO₂R^{N2}, -SOR^{N3}, -COOR^{N3}, N-защитной группы, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила или циано, где каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил или гетероциклил, и каждый R^{N3} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил или гетероциклил. Каждый из этих заместителей может сам по себе быть незамещенным или замещенным незамещенными заместителями, определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы. Когда гетероалкил является замещенным, а заместитель связан с углеродом, заместитель выбирают из заместителей, описанных для алкила, при условии что заместитель при атоме углерода, связанный с гетероатомом, не является Cl, Br или I.

30 Следует понимать, что атомы углерода обнаруживаются на концах гетероалкильной группы.

В контексте настоящего документа термин «гетероарилалкил» представляет алкильную группу, замещенную гетероарильной группой, каждая как определено в настоящем документе. Гетероарильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в настоящем документе.

35 В контексте настоящего документа термин «гетероарилен» представляет двухвалентный гетероарил. Необязательно замещенный гетероарилен представляет собой гетероарилен, который необязательно замещен, как описано в настоящем документе для гетероарила.

В контексте настоящего документа термин «гетероарилокси» относится к структуре -OR, в которой R представляет собой гетероарил. Гетероарилокси может быть необязательно замещенным, как определено для гетероциклила.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» представляет моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, имеющую конденсированные,

мостиковые и/или спиро 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, если не указано иное, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклическая» представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, имеющую конденсированные или мостиковые

5 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, если не указано иное, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероциклическая может быть ароматическим или неароматическим. Неароматический 5-членный гетероциклический имеет ноль или одну двойную связь, неароматические 6- и 7-членные гетероциклические группы имеют от нуля до двух двойных связей, а неароматические 8-членные гетероциклические группы имеют от нуля до двух двойных связей и/или

10 ноль или одну углерод-углеродную тройную связь. Гетероциклические группы включают в себя от 1 до 16 атомов углерода, если не указано иное. Определенные гетероциклические группы могут включать в себя до 9 атомов углерода. Неароматические гетероциклические группы могут включать в себя пирролин, пирролидин, пирразин, пирразолин, имидазол, имидазолин, пиперидин, гомопиперидин, пиперазин, пиридазин, оксазолин, изоксазолин, морфолин, тиоморфолин, тиазолин, изотиазолин, тиазолин, тетрагидрофуран, дигидрофуран, тетрагидротиазол, дигидротиазол, дигидроиндол, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, пиранин, дигидропиранин, дитиазол и т. п. Если гетероциклическая кольцевая система имеет по меньшей мере одну ароматическую резонансную структуру или по меньшей мере один ароматический таутомер, то такая структура представляет собой ароматический гетероциклический (т. е. гетероарил). Неограничивающие примеры

20 гетероарильных групп включают в себя бензимидазол, бензофурил, бензотиазол, бензотиен, бензоксазол, фурил, имидазол, индол, изоиндазол, изохинолин, изотиазол, изотиазол, изоксазол, оксадиазол, оксазол, пурилин, пирролин, пиридин, пирразин, пиримидин, хиназолин, хинолин, тиадиазол (например, 1,3,4-тиадиазол), тиазол, тиен, триазол, тетразол и т. п. Термин «гетероциклическая» также представляет гетероциклическое соединение, имеющее мостиковую

25 полициклическую структуру, в которой один или более атомов углерода и/или гетероатомов соединяют два несмежных члена моноциклического кольца, например, хинуклидин, тропаны или диазабисцикло[2.2.2]октан. Термин «гетероциклическая» включает в себя бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из вышеперечисленных гетероциклических колец конденсировано с одним, двумя или тремя карбоциклическими кольцами, например, арильным кольцом, циклогексановым кольцом,

30 циклогексановым кольцом, цикlopentanовым кольцом, цикlopentanовым кольцом или другим моноциклическим гетероциклическим кольцом. Примеры конденсированных гетероциклических включают в себя 1,2,3,5,8,8a-гексагидроиндолзин; 2,3-дигидробензофуран; 2,3-дигидроиндол и 2,3-дигидробензотиофен. Гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила;

35 алкокси; алкилсульфинила; алкилсульфенила; алкилсульфонил; amino; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галогена; гетероалкила; гетероциклила; (гетероциклический)окси; гидроксид; нитро; тиола; силила; циано; -C(O)R или -SO₂R, где R представляет собой amino или алкил; =O; =S; =NR', где R' представляет собой H, алкил, арил или гетероциклический. Каждый из заместителей может сам по себе быть незамещенным или замещенным незамещенными заместителями,

40 определенными в настоящем документе для каждой соответствующей группы.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклический алкил» представляет алкильную группу, замещенную гетероциклической группой, каждая как определено в настоящем документе. Гетероциклическая

и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклилен» представляет двухвалентный гетероциклил. Необязательно замещенный гетероциклилен представляет собой гетероциклилен, который
5 необязательно замещен, как описано в настоящем документе для гетероциклила.

В контексте настоящего документа термин «(гетероциклил)окси» представляет химический заместитель формулы $-OR$, где R представляет собой гетероциклильную группу, если не указано иное. (Гетероциклил)окси может быть необязательно замещен таким образом, как описано для гетероциклила.

Термины «гидроксил» и «гидрокси», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо,
10 представляют группу $-OH$.

В контексте настоящего документа термин «изотопно обогащенный» относится к фармацевтически активному агенту с изотопным содержанием одного изотопа в заранее определенном положении в молекуле, которое в по меньшей мере 100 раз больше, чем встречающееся в природе количество этого изотопа. Например, композиция, которая изотопно обогащена дейтерием, включает в себя активный агент с по
15 меньшей мере одним положением атома углерода, имеющим в по меньшей мере 100 раз большее количество дейтерия, чем встречающееся в природе количество дейтерия. Предпочтительно, изотопное обогащение дейтерием в по меньшей мере 1000 раз больше, чем встречающееся в природе количество дейтерия. Более предпочтительно, изотопное обогащение дейтерием в по меньшей мере 4000 раз больше (например, в по меньшей мере 4750 раз больше, например, до 5000 раз больше), чем встречающееся в природе количество
20 дейтерия.

В контексте настоящего документа термин «лейкемия» относится в целом к прогрессирующим, злокачественным заболеваниям органов кроветворения и обычно характеризуется искаженной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Лейкемия обычно
25 клинически классифицируется на основе (1) продолжительности и характера болезни — острой или хронической; (2) типа задействованной ячейки; миелоидная (миелогенная), лимфоидная (лимфогенная) или моноцитарная; и (3) увеличение или не увеличение числа аномальных клеток в крови-лейкемических или алейкемических (сублейкемических).

В контексте настоящего документа термин «лимфома» относится к раковому заболеванию, возникающему из клеток иммунного происхождения.

В контексте настоящего документа под термином «меланома» понимают опухоль, возникающую из
30 меланоцитарной системы кожи и других органов.

В контексте настоящего документа термин «Myt1» относится к мембранно-ассоциированной тирозинкиназе и треонин-специфической cdc2-ингибирующей киназе (Myt1) (название гена PKMYT1).

В контексте настоящего документа термин «ингибитор Myt1» представляет соединение, которое при
35 контакте с ферментом Myt1, будь то *in vitro*, в клеточной культуре или в животном, снижает активность Myt1, так что измеренная IC_{50} Myt1 составляет 10 мкМ или менее (например, 5 мкМ или менее или 1 мкМ или менее). Для определенных ингибиторов Myt1 IC_{50} Myt1 может составлять 100 нМ или менее (например, 10 нМ или менее или 3 нМ или менее) и может составлять всего лишь 100 пМ или 10 пМ. Предпочтительно, IC_{50} Myt1 составляет от 1 нМ до 1 мкМ (например, от 1 нМ до 750 нМ, от 1 нМ до 500 нМ или от 1 нМ до 250 нМ).
40 Даже более предпочтительно, IC_{50} Myt1 составляет менее 20 нМ (например, от 1 нМ до 20 нМ).

В контексте данного документа термин «нитро» означает группу $-NO_2$.

В контексте настоящего документа термин «оксо» представляет двухвалентный атом кислорода

(например, структура оксо может быть показана как =O).

В контексте настоящего документа термин «Ph» представляет фенил.

Термин «фармацевтическая композиция», в контексте данного документа, представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, составленное с фармацевтически приемлемым эксципиентом и производимое или продаваемое с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтического режима для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в единичной лекарственной форме (например, таблетке, капсуле, капсуловидной таблетке, желатиновой капсуле или сиропе); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего механических включений, и в виде системы растворителей, пригодных для внутривенного применения); или в любом другом составе, описанном в данном документе.

Термины «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в настоящем документе (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение), и имеющему свойства не вызывать токсичности и воспалительного эффекта для пациента. Вспомогательные вещества могут включать в себя, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красящие вещества (красители), смягчительные средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, вещества, способствующие скольжению (усилители сыпучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие средства, подсластители или гидратационную воду. Примеры вспомогательных веществ включают в себя, помимо прочего: бутилированный гидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кросскармелозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий-гликолят крахмала, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемая соль» представляет те соли, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 и в Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl и C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или по отдельности путем введения группы свободного основания в реакцию с подходящей органической кислотой. Репрезентативные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, уксусную кислоту, адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензолсульфоновую кислоту, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат,

глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валератные соли и тому подобное. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь этим, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин «предзлонакачественный» или «предраковый» относится к состоянию, которое не является злокачественным, но предрасположено стать злокачественным.

В контексте настоящего документа термин «защитная группа» представляет группу, которая предназначена для защиты гидроксидной, амино или карбонильной группы от участия в одной или более нежелательных реакциях в ходе химического синтеза. В контексте настоящего документа термин «О-защитная группа» представляет группу, которая предназначена для защиты гидроксидной или карбонильной группы от участия в одной или более нежелательных реакциях в ходе химического синтеза. В контексте настоящего документа термин «N-защитная группа» представляет группу, которая предназначена для защиты азотсодержащей (например, амино, амидо, гетероциклический N-H или гидразин) группы от участия в одной или более нежелательных реакциях в ходе химического синтеза. Обычно используемые О- и N-защитные группы раскрыты в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Примеры О- и N-защитных групп включают в себя алканойловые, арилоильные или карбамидные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, трет-бутилдиметилсилил, три-изопропилсилилоксиметил, 4,4'-диметокситритил, изобутирил, феноксиацетил, 4-изопропилфеноксиацетил, диметилформамидино и 4-нитробензоил.

Примеры О-защитных групп для защиты карбонилсодержащих групп включают в себя, помимо прочего: ацетали, ацилалли, 1,3-дитианы, 1,3-диоксаны, 1,3-диоксоланы и 1,3-дитиоланы.

Другие О-защитные группы включают в себя, помимо прочего: замещенный алкил, арил и арилалкиловые эфиры (например, тритил; метилтиометил; метоксиметил; бензилоксиметил; силилоксиметил; 2,2,2-трихлорэтоксиметил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; этоксиэтил; 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил; 2-триметилсилилэтил; трет-бутиловый эфир; п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-метоксибензил и нитробензил); силиловые эфиры (например, триметилсилил; триэтилсилил; триизопропилсилил; диметилизопропилсилил; трет-бутилдиметилсилил; трет-бутилдифенилсилил; трибензилсилил; трифенилсилил и дифенилметилсилил); карбонаты (например, метил, метоксиметил, 9-флуоренилметил; этил; 2,2,2-трихлорэтил; 2-(триметилсилил)этил; винил; аллил; нитрофенил; бензил; метоксибензил; 3,4-диметоксибензил и нитробензил).

Другие N-защитные группы включают в себя, помимо прочего, хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L, или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин, фенилаланин и т. п.; сульфонилодержащие группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и т. п.; карбамат-образующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-

бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2,-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и т. п.; арилалкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, трифенилметил, бензилоксиметил и т. п., силилалкилацетальные группы, такие как [2-(триметилсилил)этокси]метил, и силильные группы, такие как триметилсилил, и т. п. Пригодные N-защитные группы представляют собой формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, диметоксибензил, [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM), тетрагидропиранил (THP), трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин «таутомер» относится к структурным изомерам, которые легко взаимно превращаются, часто путем перемещения протона. Таутомеры являются отдельными химическими видами, которые можно идентифицировать по различающимся спектроскопическим характеристикам, но обычно их нельзя выделить по отдельности. Неограничивающие примеры таутомеров включают в себя кетон-енол, сн-амин-имин, амид-имидная кислота, нитрозо-оксим, кетен-инол и аминокислота-аммония карбоксилат.

Термин «саркома» обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, встроенных в фибриллярное или гомогенное вещество.

В контексте настоящего документа термин «субъект» означает человека или животное, не относящееся к человеку (например, млекопитающее), которое страдает или подвержено риску развития заболевания или патологического состояния, как определено квалифицированным специалистом (например, врачом или практикующей медсестрой), при наличии или отсутствии известных сведений лабораторных тестов образцов от субъекта. Предпочтительно субъектом является человек. Неограничивающие примеры заболеваний и патологических состояний включают в себя заболевания, имеющие симптомы в виде гиперпролиферации клеток, например, рак.

В контексте настоящего документа «лечение» и «лечащий» относятся к медицинской терапии субъекта с намерением улучшения, облегчения, стабилизации, предотвращения или излечения заболевания или патологического состояния. Данный термин включает в себя активное лечение (лечение, направленное на улучшение заболевания или патологического состояния); этиотропное лечение (лечение, направленное на устранение причины связанного заболевания или патологического состояния); паллиативное лечение (лечение, разработанное для смягчения симптомов заболевания или патологического состояния); превентивное лечение (лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития связанного заболевания или патологического состояния); и поддерживающее лечение (лечение, применяемое в дополнение к другому варианту терапии).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1A представляет собой гистограмму, демонстрирующую амплификацию/сверхэкспрессию CCNE1 в опухолях, секвенированных из атласа TCGA PanCancer Atlas.

Фиг. 1B представляет собой график рассеяния, демонстрирующий данные экспрессии гена CCNE1 из

атласа TCGA PanCancer Atlas.

Фиг. 2А представляет собой гистограмму, демонстрирующую мутации FBXW7 в опухолях, секвенированных из атласа TCGA PanCancer Atlas.

5 Фиг. 2В представляет собой леденцовую диаграмму, демонстрирующую частоту мутаций FBXW7 в гене. Эта диаграмма выделяет три распространенные мутации «горячих точек» аргинина (R465, R479 и R505) в пределах третьего и четвертого повторов WD40, которые нарушают распознавание субстрата циклина E1 и классифицируются как вредоносные.

10 Фиг. 3А представляет собой гистограмму, демонстрирующую результаты анализа пролиферации с использованием клонов RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были обработаны разными дозами соединения 133.

15 Фиг. 3В представляет собой серию изображений, демонстрирующих результаты анализа клоногенной выживаемости с использованием клонов RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были трансдуцированы онРНК PKMYT1. Инфицированные клетки высевали на планшет при низкой плотности, чтобы измерить их способность образовывать колонии из > 50 клеток. Через 10 дней роста колонии окрашивали, визуализировали и количественно определяли. Эти результаты нормализованы по выживаемости родительских клонов RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были трансдуцированы ненацеленной контрольной онРНК LacZ.

20 Фиг. 3С представляет собой линейный график, демонстрирующий результаты анализа пролиферации с использованием клонов RPE1-hTERT Cas9 TP54^{-/-} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были обработаны разными дозами соединения 133.

25 Фиг. 4А представляет собой гистограмму, демонстрирующую результаты анализа клоногенной выживаемости с использованием клеток FT282-hTERT TP53^{R175H} и клеток, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были трансдуцированы онРНК PKMYT1. Инфицированные клетки высевали на планшет при низкой плотности, чтобы измерить их способность образовывать колонии из > 50 клеток. Через 10 дней роста колонии окрашивали, визуализировали и количественно определяли. Эти результаты нормализованы по выживаемости клеток FT282-hTERT TP53^{R175H} и клеток, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были трансдуцированы контрольной онРНК AAVS1.

Фиг. 4В представляет собой серию изображений, демонстрирующих окрашенные колонии, показанные на ФИГ. 4А.

30 Фиг. 4С представляет собой линейный график, демонстрирующий результаты анализа пролиферации с использованием клонов FT282-hTERT TP53^{R175H} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были обработаны разными дозами соединения 133.

35 ФИГ. 5А, 5В и 5С показывают результаты анализов клоногенной выживаемости для стабильных родительских клонов RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые экспрессируют ОРС дикого типа или каталитически мертвую, FLAG-меченную, устойчивую к онРНК PKMYT1 ОРС. Эти стабильные клеточные линии трансдуцировали ненацеленной онРНК LacZ или онРНК PKMYT1 № 4 и высевали на планшет при низкой плотности, чтобы измерить их способность образовывать колонии из > 50 клеток. Через 10 дней роста колонии окрашивали, визуализировали и количественно определяли. Эти результаты нормализованы по выживаемости клонов RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клонов, сверхэкспрессирующих CCNE1, которые были трансдуцированы ненацеленной контрольной онРНК LacZ, и представлены в виде гистограммы на ФИГ. 5С. Оба клона 2 и 21 ведут себя в данном исследовании аналогичным образом.

40

Фиг. 6 представляет собой диаграмму, демонстрирующую результаты анализов пролиферации для панели раковых клеточных линий *CCNE1* дикого типа и *CCNE1*-амплифицированных/сверхэкспрессирующих раковых клеточных линий, которые были обработаны разными дозами соединения 28. Значения IC_{50} наносили на диаграмму для каждой клеточной линии, они показывают, что *CCNE1*-сверхэкспрессирующие клеточные линии демонстрируют повышенную чувствительность к ингибитору Myt1 по сравнению с клеточными линиями *CCNE1* ДТ.

Фиг. 7 представляет собой диаграмму, демонстрирующую результаты анализов пролиферации для панели раковых клеточных линий *FBXW7* дикого типа и раковых клеточных линий с мутацией *FBXW7*, которые были обработаны разными дозами соединения 95. Значения IC_{50} наносили на диаграмму для каждой клеточной линии, они показывают, что клеточные линии с мутацией *FBXW7* демонстрируют повышенную чувствительность к ингибитору Myt1 по сравнению с клеточными линиями *FBXW7* ДТ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В общем, в изобретении предложены соединения, фармацевтические композиции, их содержащие, способы получения соединений и способы их применения. Соединения по изобретению могут представлять собой ингибиторы Myt1. Эти соединения могут использоваться для ингибирования Myt1 в клетке, например, клетке субъекта (например, клетке, сверхэкспрессирующей *CCNE1* или имеющей инактивирующую мутацию в гене *FBXW7*). Субъект может нуждаться в лечении заболевания или патологического состояния, например, заболевания или патологического состояния, имеющего симптом в виде гиперпролиферации клеток, например, рака. Ингибирующая Myt1 активность соединений, описанных в настоящем документе, полезна для лечения субъекта, нуждающегося в лечении рака.

Myt1 представляет собой регулируемую клеточный цикл киназу, расположенную преимущественно в эндоплазматическом ретикулеуме и комплексе Гольджи. Она является частью семейства киназ Wee, которое включает в себя Wee1 и Wee1b. Она участвует в отрицательной регуляции комплекса CDK1-циклин B, который способствует переходу клеток из фазы G2 в фазу митоза (M-фазу) клеточного цикла. При повреждении ДНК Myt1 вызывает фосфорилирование CDK1 (как Tyr15, так и Thr14 CDK1), которое поддерживает комплекс киназы в неактивном состоянии в G2 как часть ответа контрольной точки G2 вместе с Wee1 (которая опосредует только фосфорилирование Tyr15) и предотвращает вовлечение в митоз, пока повреждение не будет репарировано. Кроме того, было высказано предположение, что Myt1 непосредственно взаимодействует с комплексами CDK1 в цитоплазме и предотвращает их ядерную транслокацию, тем самым ингибируя прогрессирование клеточного цикла.

Считается, что Myt1 является потенциально важной раковой мишенью, поскольку он играет важную роль во многих раковых клетках. Сверхэкспрессия Myt1 наблюдалась при различных раковых заболеваниях, включая гепатоцеллюлярную карциному, а также светлоклеточную почечно-клеточную карциному. Снижение уровня Myt1 играет незначительную роль в невозмущенных клетках, но играет более важную роль в клетках, подверженных повреждению ДНК. Кроме того, клетки, которые демонстрируют высокие уровни стресса репликации в дополнение к дефектной регуляции контрольной точки G1, могут быть особенно чувствительными к потере функции Myt1, поскольку эти клетки будут предрасположены к преждевременному вовлечению в митоз с дефектным геномным материалом, что приведет к митотической катастрофе.

Ингибиторы Myt1, регулятора перехода G2-M, могут быть особенно полезны при лечении опухолей, содержащих амплификацию *CCNE1* или мутацию потери функции *FBXW7*, используя терапевтическую

стратегию синтетической летальности.

Циклин E1 (кодируется геном *CCNE1*) участвует в переходе клеточного цикла из фазы G1 в фазу S. Во время поздней фазы G1 клеточного цикла он образует комплексы с циклин-зависимой киназой 2 (CDK2), чтобы способствовать активации факторов транскрипции E2F и переходу к фазе S. Уровни циклина E1 строго регулируются во время нормальных клеточных циклов, накапливаясь при переходе G1/S и полностью разрушаясь к концу фазы S. Зависимая от клеточного цикла протеасомная деградация циклина E1 опосредована комплексом убиквитин-лигазы SCF^{FBW7}. После активации во время поздней фазы G1 комплекс циклин E1/CDK2 способствует переходу в фазу S посредством фосфорилирования и инактивации RB1 и последующего высвобождения факторов транскрипции E2F. Фаза S стимулируется E2F-опосредованной транскрипцией многочисленных генов, вовлеченных в процесс репликации ДНК, включая субъединицы пререпликационного комплекса ORC1, CDC6, CDT1 и факторы геликазы MCM.

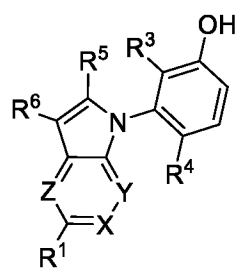
CCNE1 часто амплифицируется и/или сверхэкспрессируется при раковых заболеваниях человека (ФИГ. 1). Сообщалось об амплификации *CCNE1* при нескольких типах рака, включая рак эндометрия, яичника, молочной железы и желудка, с частотой в диапазоне 5–40%. Важно отметить, что многочисленные исследования подтвердили, что циклин E1 является драйвером онкогенеза при таких показаниях, а амплификация *CCNE1* наблюдается при более агрессивных подтипах, включая карциносаркому матки (UCS; ~40%), серозную карциному матки (USC; ~25%), низкодифференцированную серозную карциному яичника (HGSOC; ~25%) и трижды негативный рак молочной железы (TNBC; ~8%). Пациенты с признаками сверхэкспрессии циклина E1 в биопсиях опухоли с использованием иммуногистохимии и/или анализа числа копий гена демонстрируют более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентами с нормальными уровнями циклина E1. Пациенты с HGSOC со сверхэкспрессией циклина E1 демонстрируют более низкую частоту ответа на цисплатин, являющийся существующим стандартом лечения.

Регулируемый дефектным клеточным циклом протеолиз циклина E1 посредством комплекса убиквитин-лигазы SCF^{FBW7} является другим механизмом сверхэкспрессии *CCNE1*, наблюдаемой в опухолях. Ген белка F-box *FBXW7* часто мутирует при нескольких типах рака, включая рак эндометрия, колоректальный рак и рак желудка, с частотой в диапазоне 5–35% (ФИГ. 2). Подобно *CCNE1*, драйверные мутации *FBXW7* наблюдаются при более агрессивных подтипах рака эндометрия, включая UCS (~35%) и USC (~25%). *FBXW7* обладает различным спектром мутаций потери функции при раковом заболевании, включая мутации усечения, разбросанные по всему гену, и миссенс-мутации в распознающих циклин E1 повторах WD40. *FBW7* функционирует как гомодимер в комплексе SCF, и многие вредоносные миссенс-мутации в повторах WD40 являются в основном гетерозиготными и доминантно-негативными. Следует отметить, что несколько повторяющихся миссенс-мутаций «горячих точек» обнаруживаются в повторах WD40, включая R465, R479 и R505 — все из которых нарушают связывание и убиквителирование циклина E1.

Считается, что сверхэкспрессия циклина E1 и/или потеря функции *FBXW7* обуславливают онкогенез путем индуцирования нестабильности генома (например, повышенная исходная подача импульсов, дефектные нуклеотидные пулы, конфликты транскрипции-репликации и/или нестабильность вилки). Было продемонстрировано, что сверхэкспрессия циклина E1 вызывает стресс репликации, характеризующийся замедленными или остановленными вилками репликации и потерей гетерозиготности на ломких сайтах. Основным механизмом, посредством которого сверхэкспрессия циклина E1 вызывает стресс репликации, является повышенная исходная подача импульсов во время ранней фазы S с последующим деплетированием факторов репликации, включая нуклеотидные пулы. Снижение общего уровня белков и нуклеотидов репликации снижает прогрессирование вилки и вызывает прекращение и последующий коллапс или

реверсию.

Соединение по изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (I):



(I)

5 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой N или CR²;

R¹ и каждый R² независимо представляют собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, -N(R⁷)₂, -OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₂R^{7A} или -Q-R^{7B}; или R¹ объединяется с одним R², который присоединен к соседнему R¹, с образованием необязательно замещенного C₃₋₆ алкилена;

15 каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или галоген; R⁵ представляет собой H или -N(R⁷)₂;

R⁶ представляет собой -C(O)NH(R⁸), -C(O)R^{7A} или -SO₂R^{7A};

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил или -SO₂R^{7A}; или две группы R⁷ вместе с атомом, к которому они обе присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

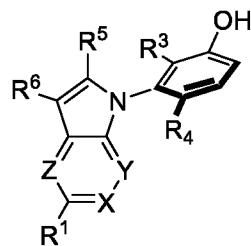
каждый R^{7A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил;

25 каждый R^{7B} независимо представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₂R^{7A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил; или два R⁸ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

35 Q представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенилен, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкилен, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенилен, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арилен, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклилен или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарилен.

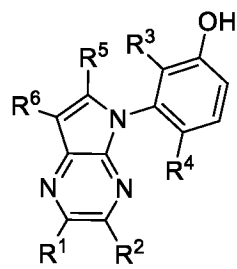
Предпочтительно, соединение формулы (I) обогащено атропоизомером формулы (IA):



(IA)

где все переменные соответствуют описанию в данном документе.

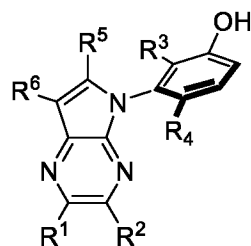
5 Соединение по изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (II):



(II)

где все переменные соответствуют описанию в данном документе.

Предпочтительно, соединение формулы (II) обогащено атропоизомером формулы (IIA):

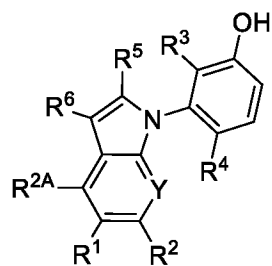


10

(IIA)

где все переменные соответствуют описанию в данном документе.

Соединение по изобретению может представлять собой, например, соединение формулы (III):



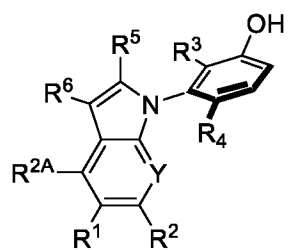
15

(III)

где R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, -N(R⁷)₂, -OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₂R^{7A} или -Q-R^{7B}.

20

Предпочтительно, соединение формулы (III) обогащено атропоизомером формулы (IIIA):

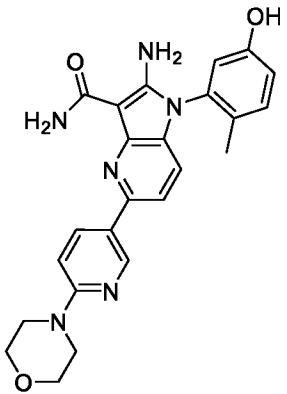
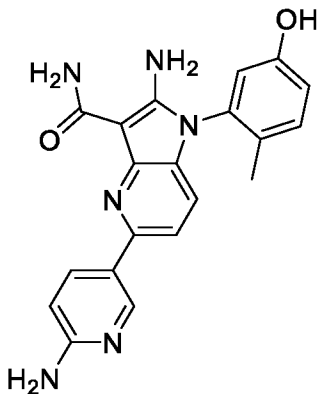
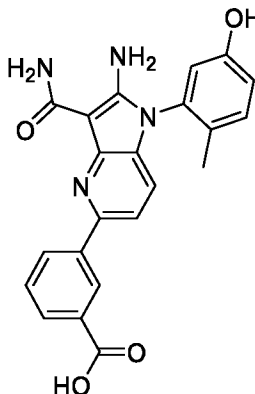
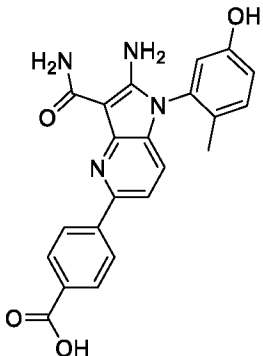
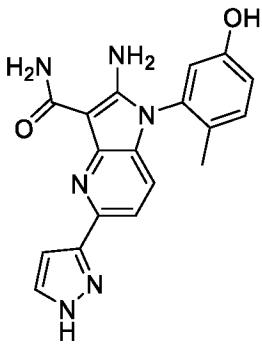
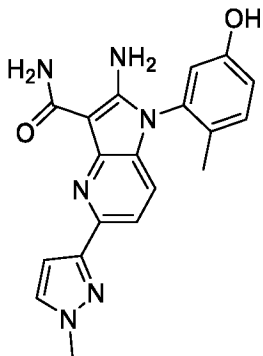
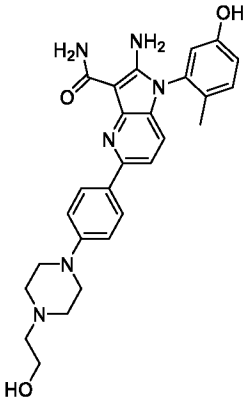
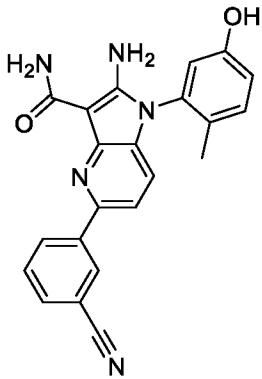
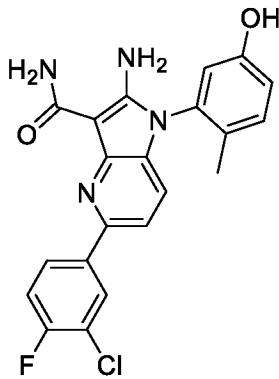


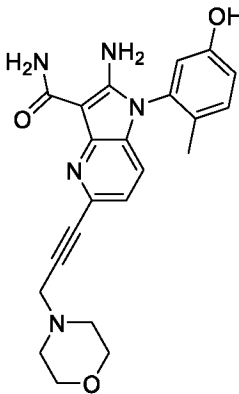
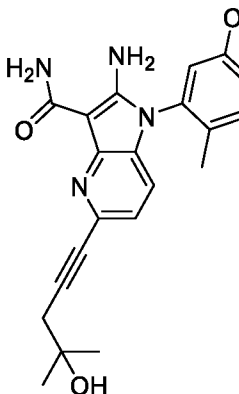
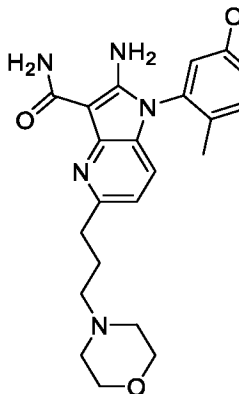
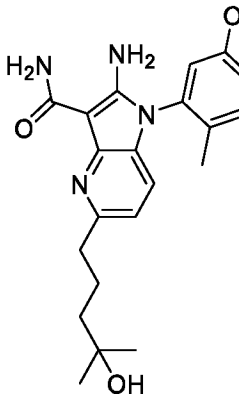
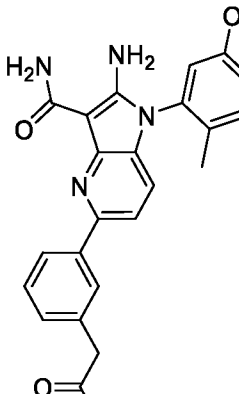
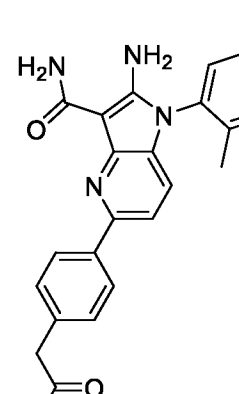
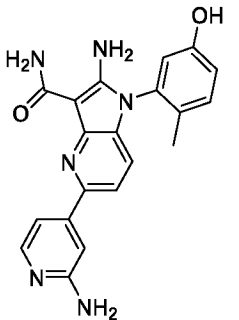
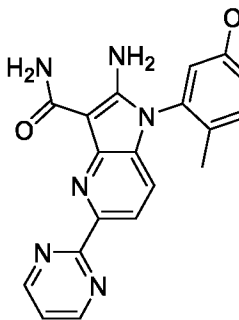
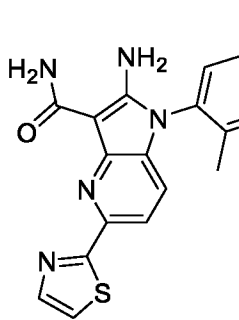
(III A)

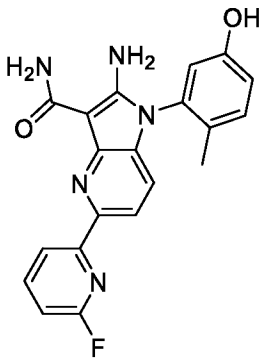
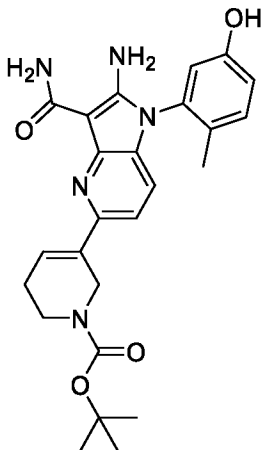
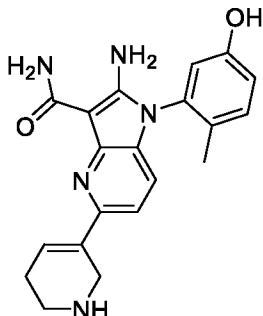
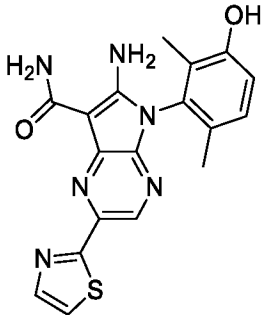
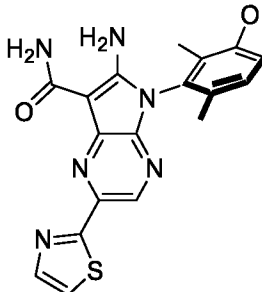
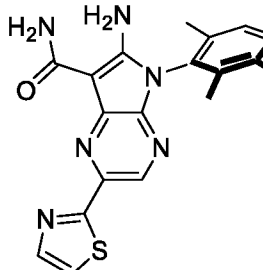
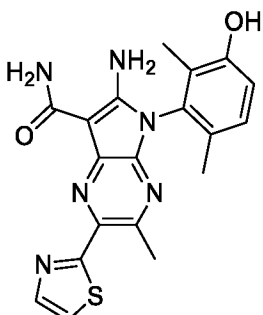
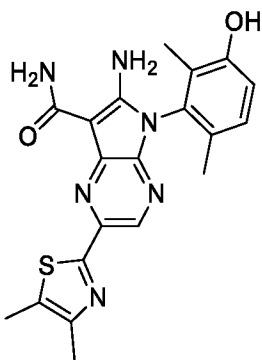
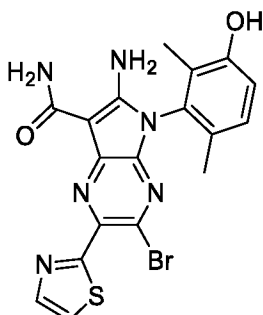
Соединение по изобретению может представлять собой, например, соединение, приведенное в
5 таблице 1 ниже, или его фармацевтически приемлемую соль.

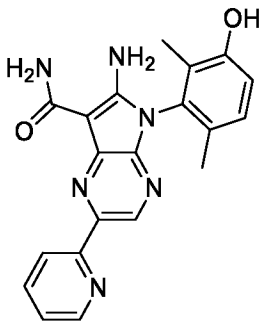
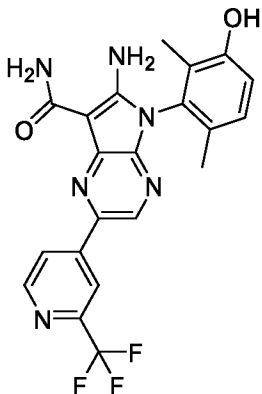
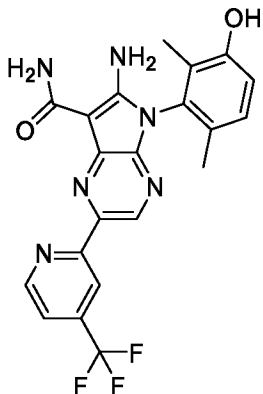
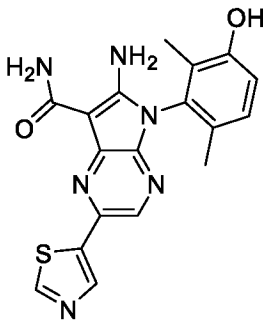
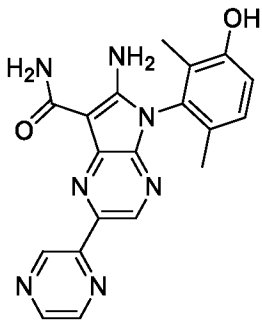
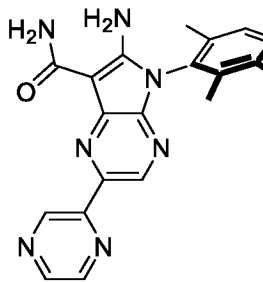
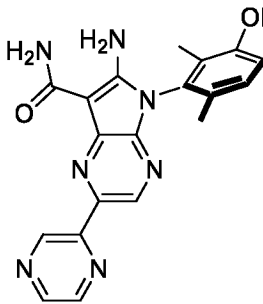
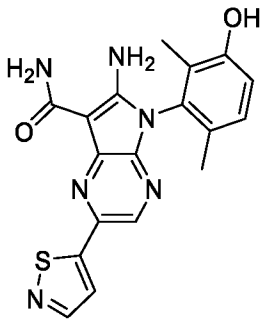
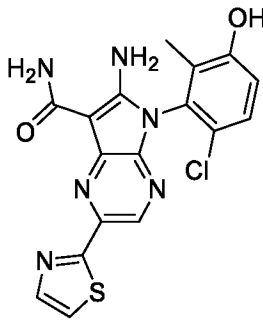
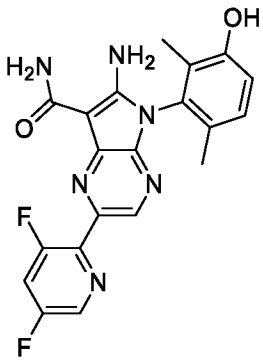
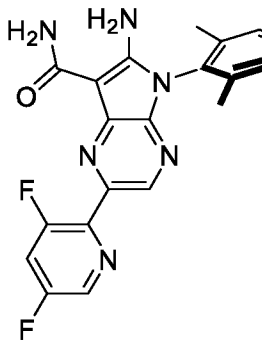
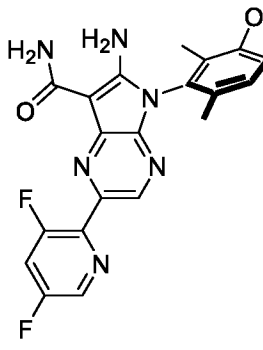
Таблица 1

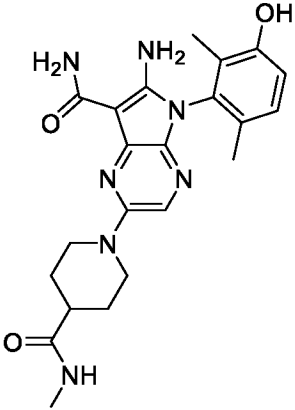
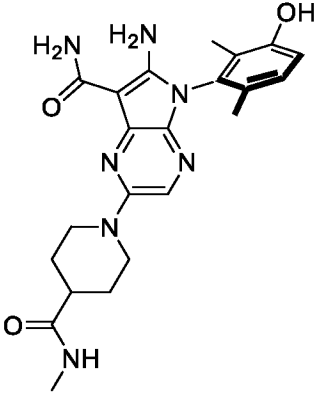
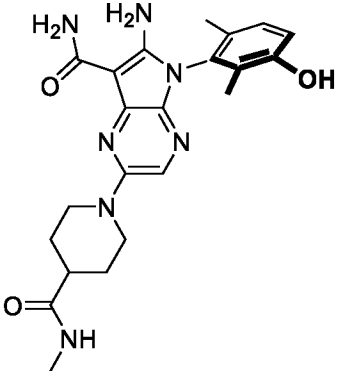
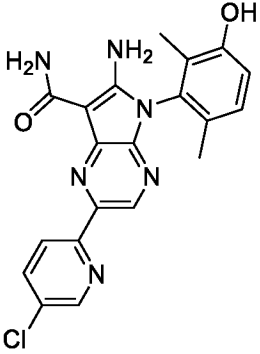
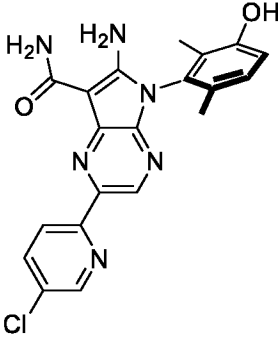
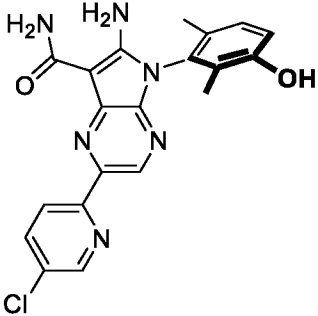
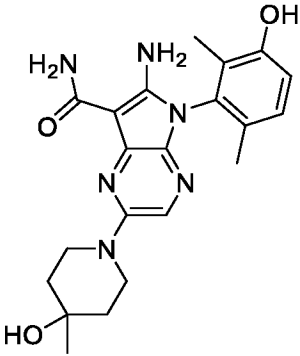
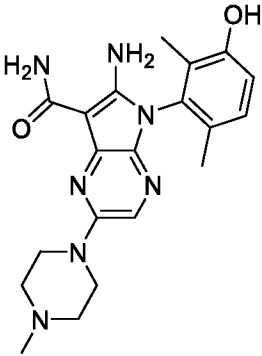
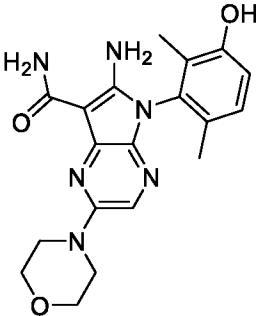
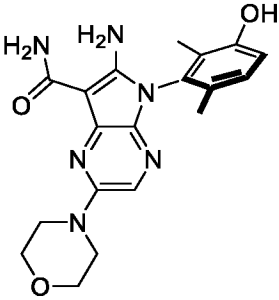
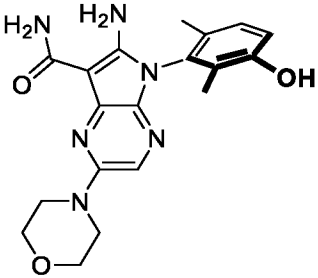
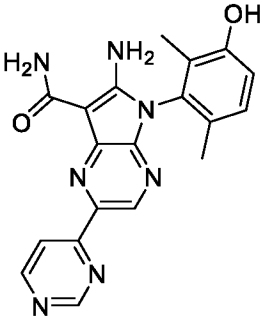
1	2	3
4	5	6

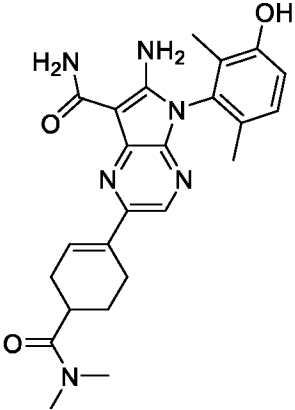
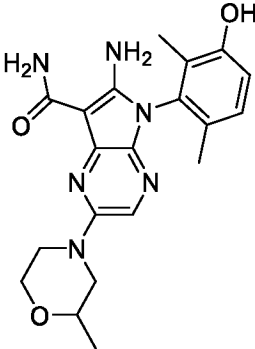
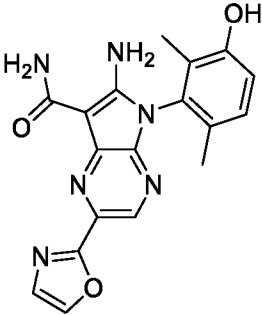
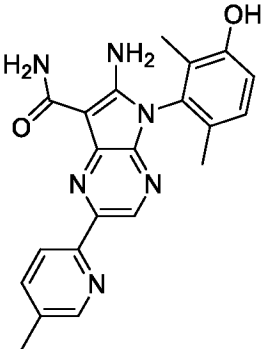
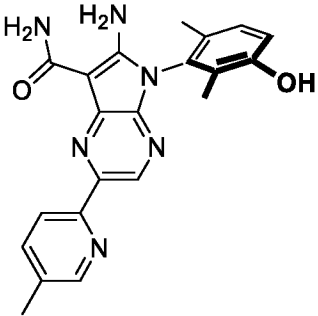
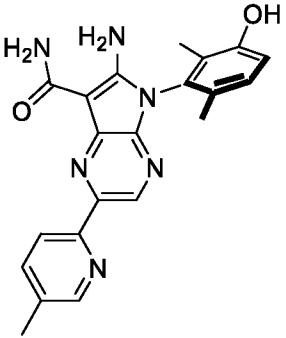
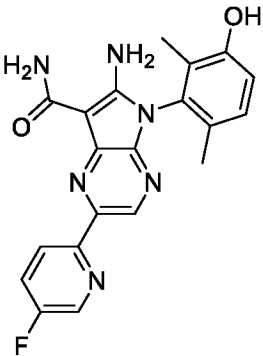
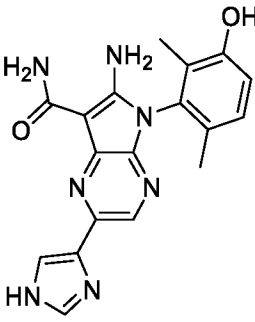
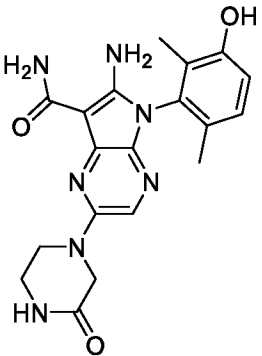
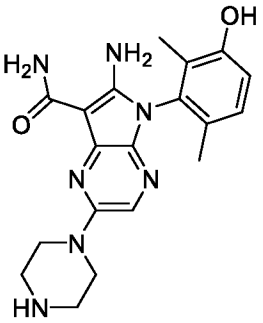
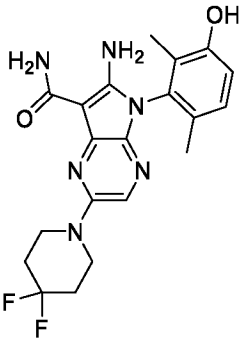
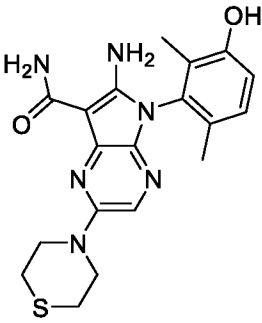
7 	8 	9 
10 	11 	12 
13 	14 	15 

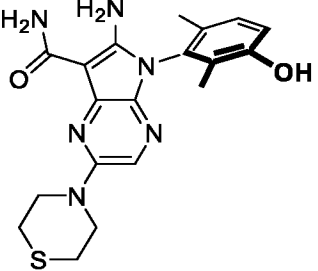
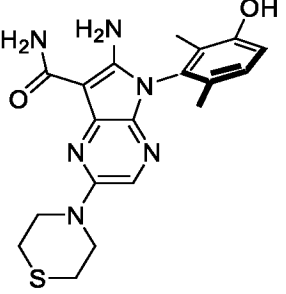
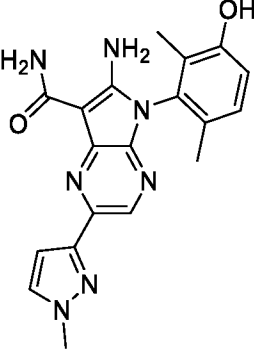
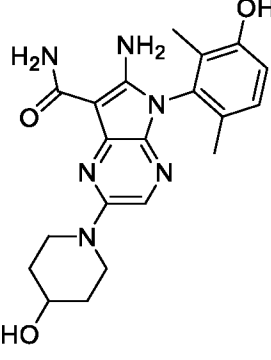
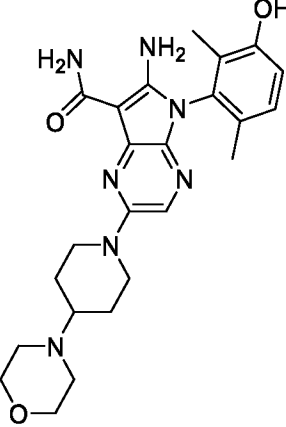
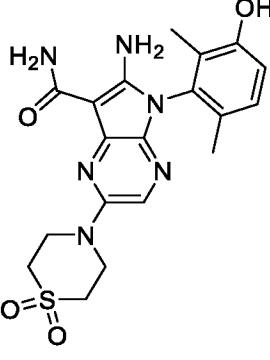
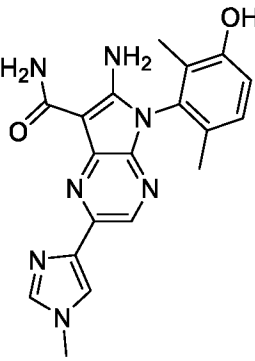
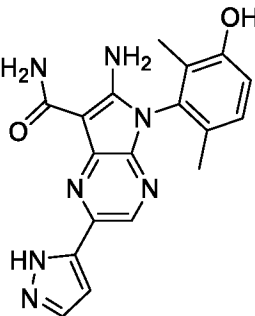
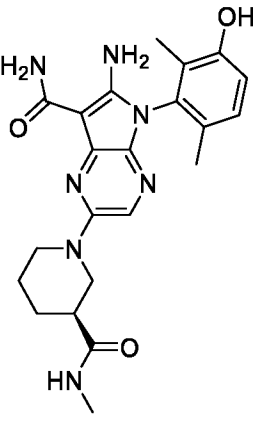
16 	17 	18 
19 	20 	21 
22 	23 	24 

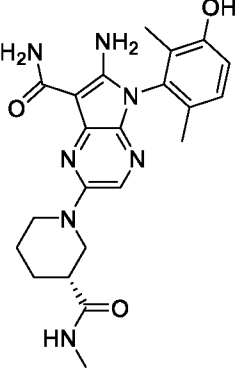
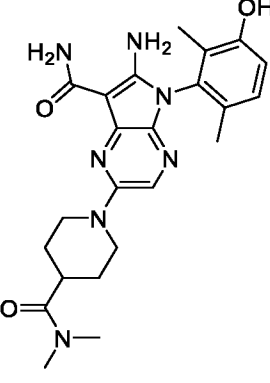
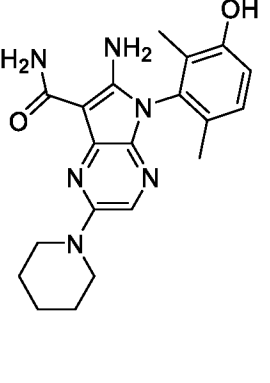
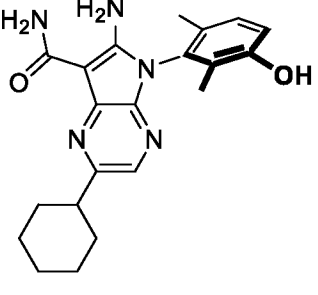
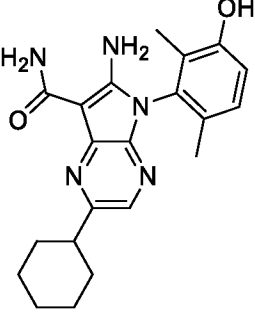
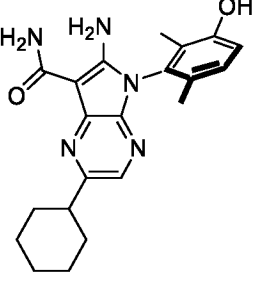
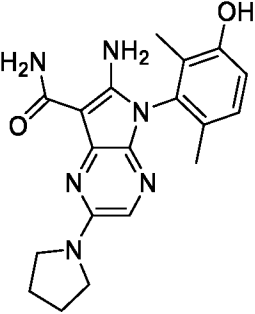
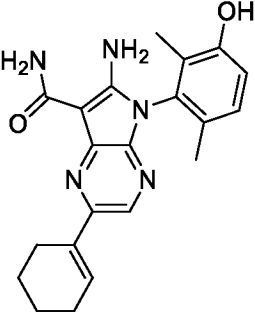
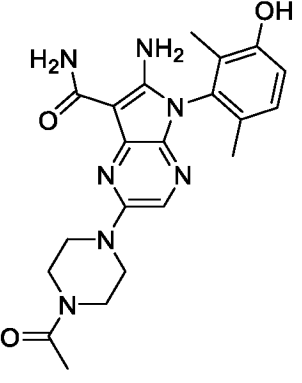
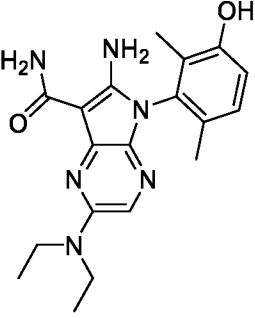
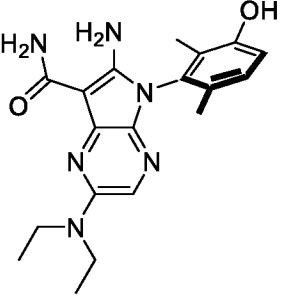
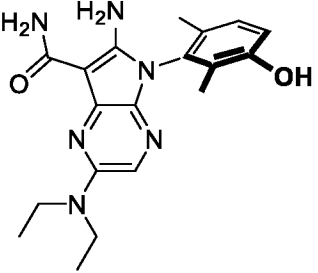
25 	26 	27 
28 	29 	30 
31 	32 	33 

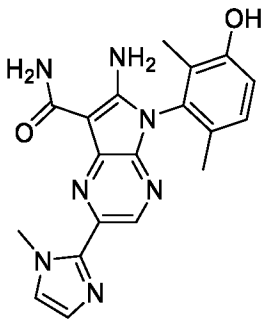
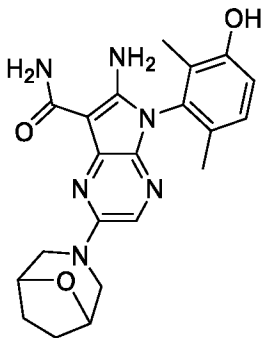
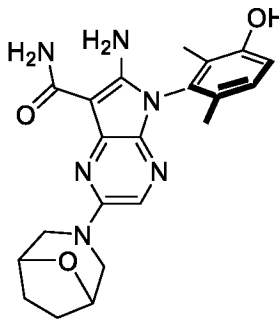
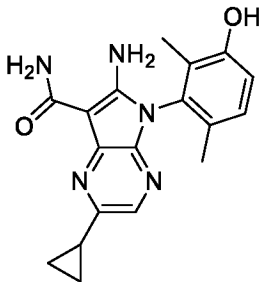
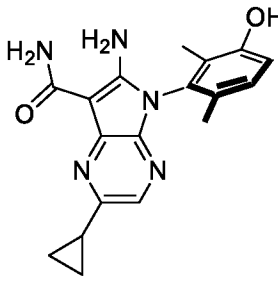
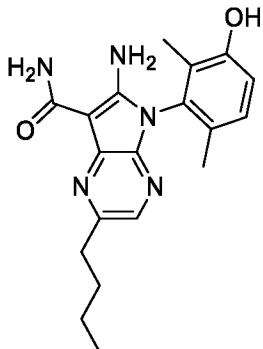
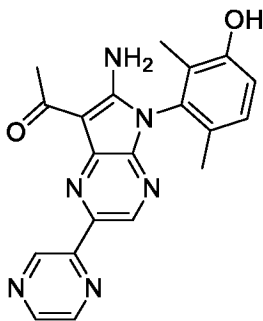
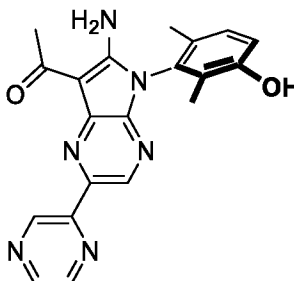
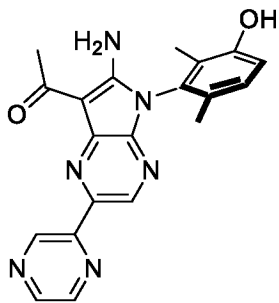
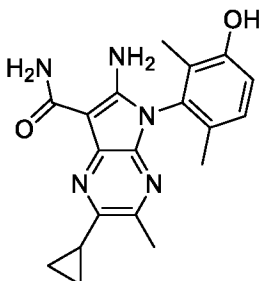
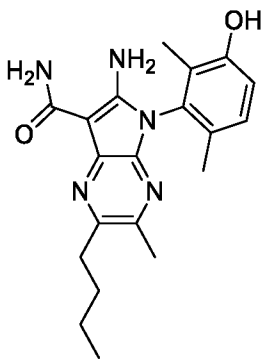
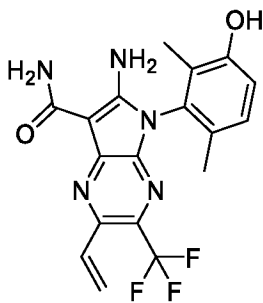
34 	35 	36 
37 	38 	39 
40 	41 	42 
43 	44 	45 

46 	47 	48 
49 	50 	51 
52 	53 	54 
55 	56 	57 

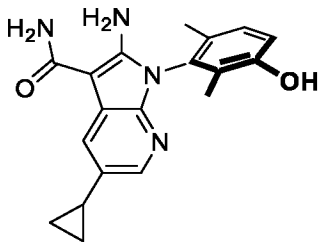
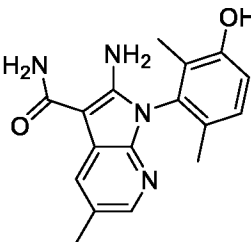
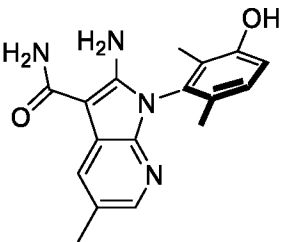
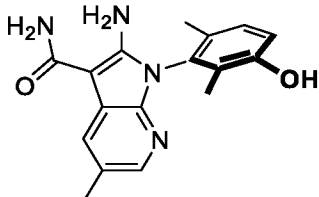
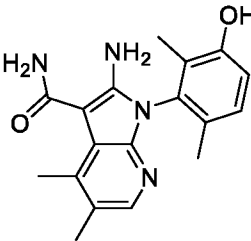
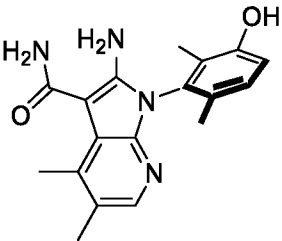
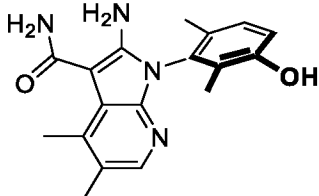
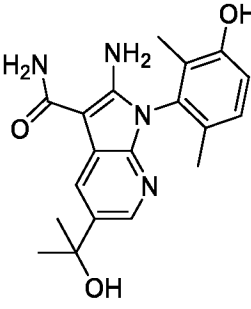
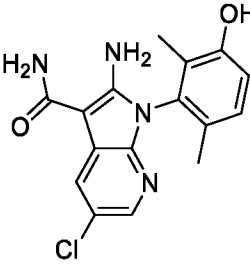
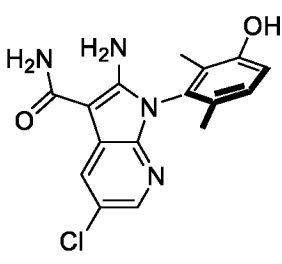
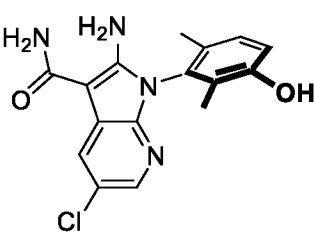
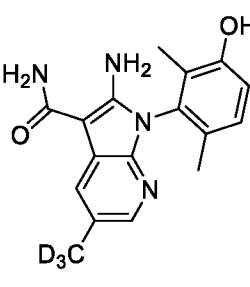
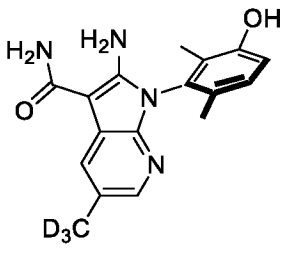
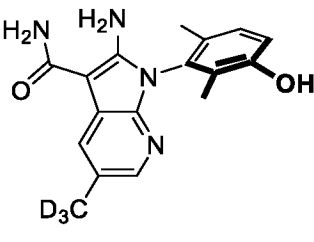
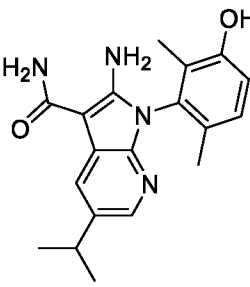
58 	59 	60 
61 	62 	63 
64 	65 	66 
67 	68 	69 

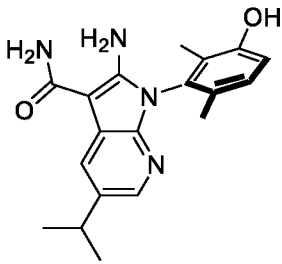
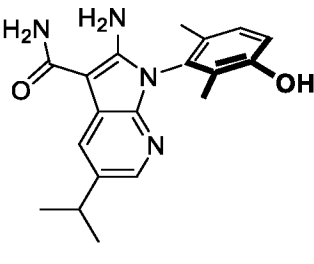
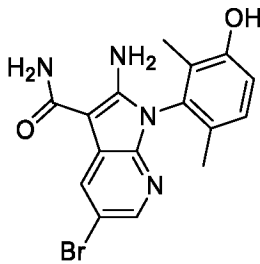
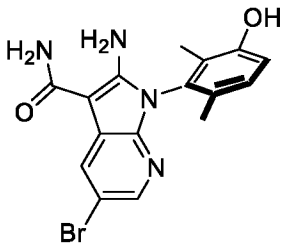
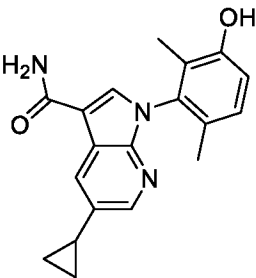
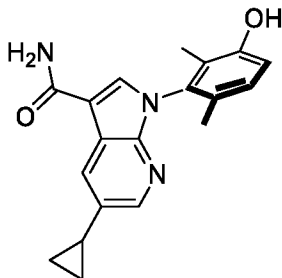
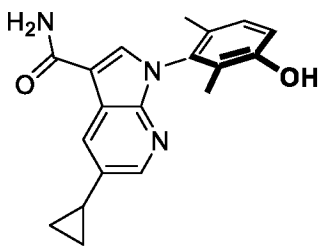
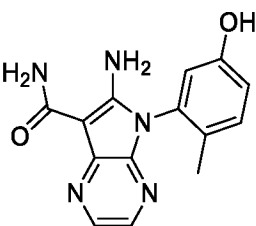
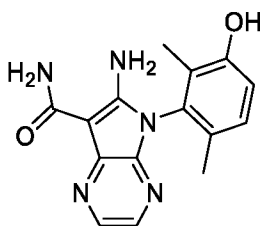
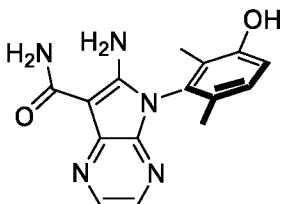
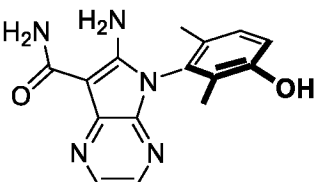
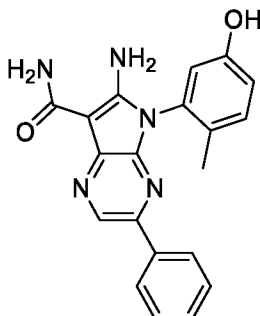
70 	71 	72 
73 	74 	75 
76 	77 	78 

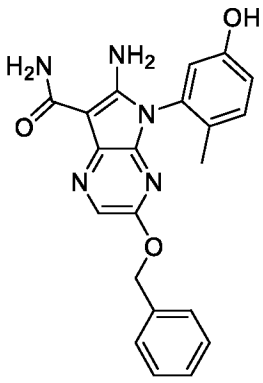
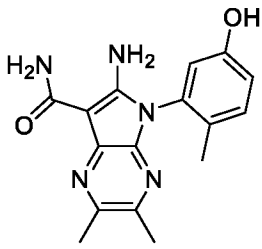
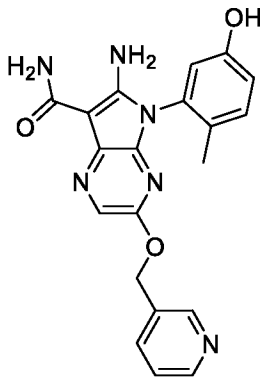
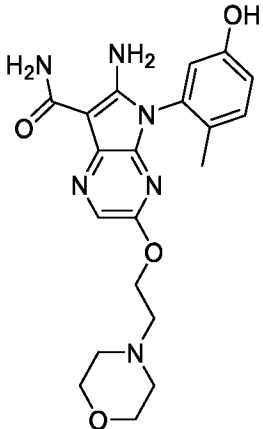
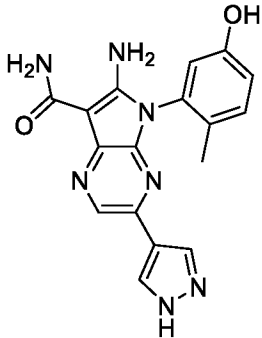
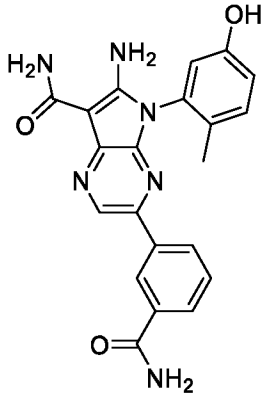
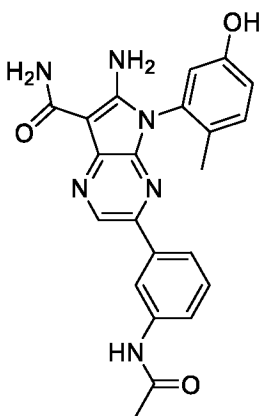
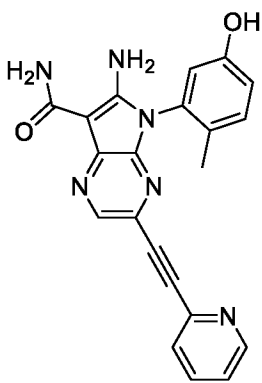
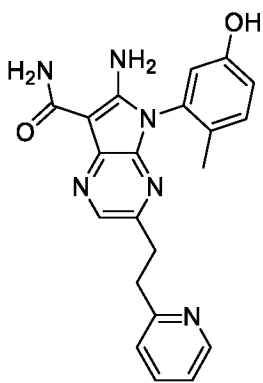
79 	80 	81 
82 	83 	84 
85 	86 	87 
88 	89 	90 

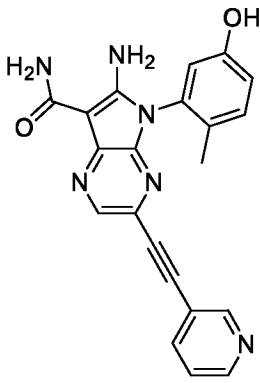
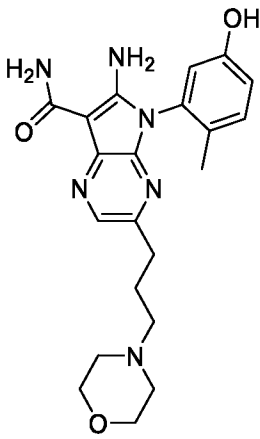
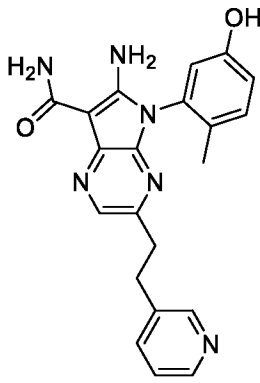
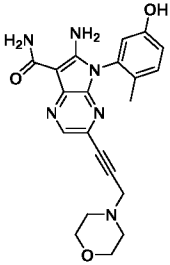
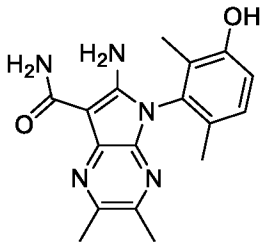
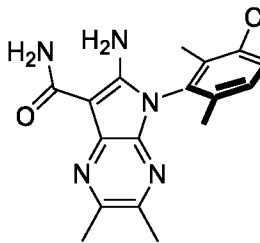
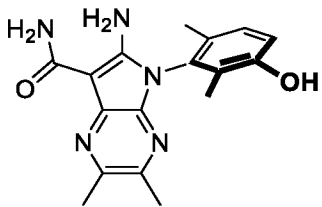
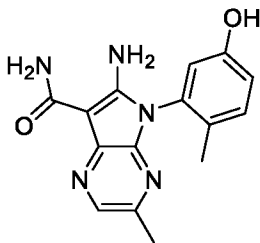
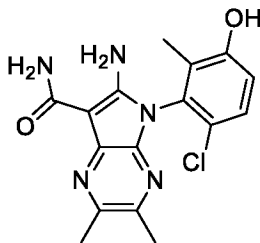
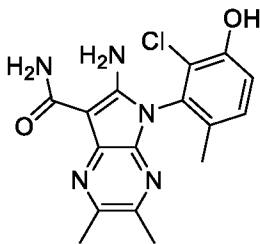
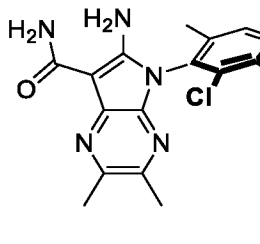
91 	92 	93 
94 	95 	96 
97 	98 	99 
100 	101 	102 

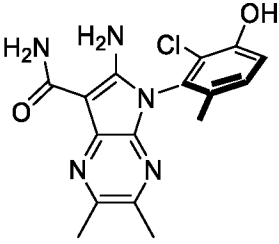
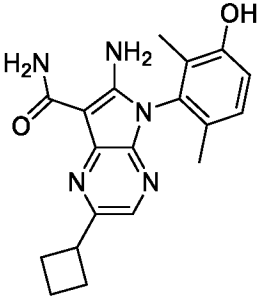
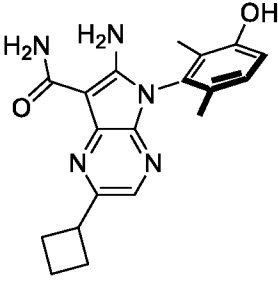
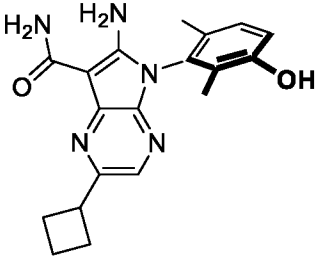
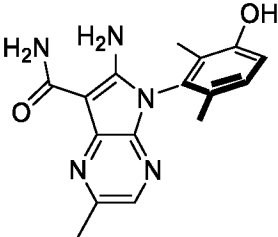
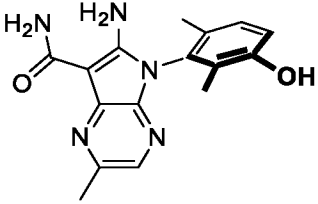
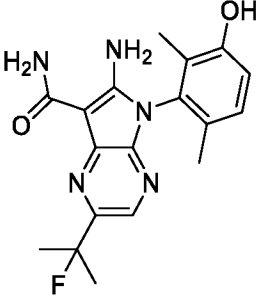
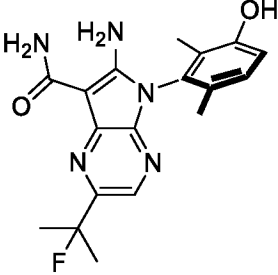
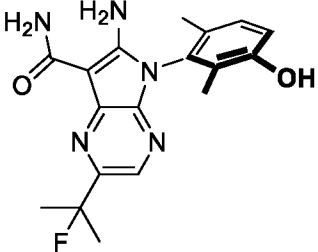
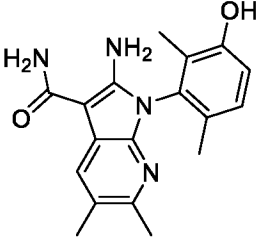
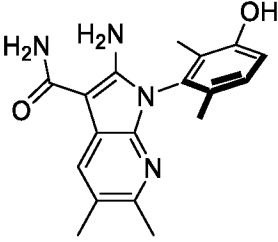
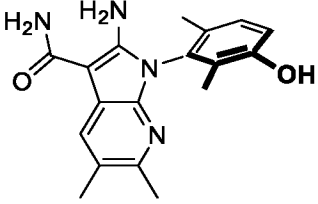
104	105	106
107	110	111
112	113	114
115	116	117

118	119	120
		
121	125	126
		
127	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		

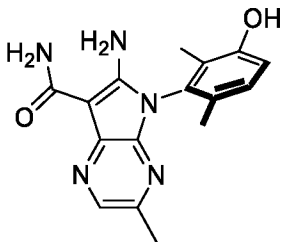
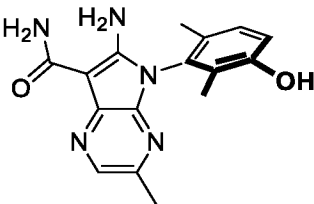
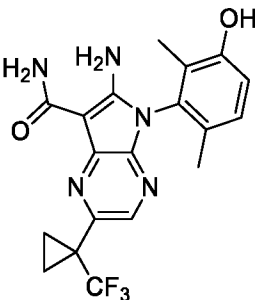
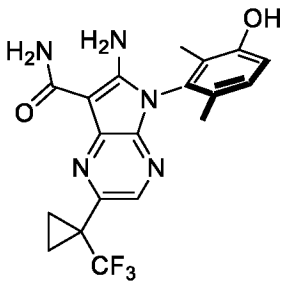
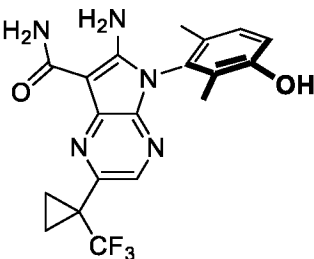
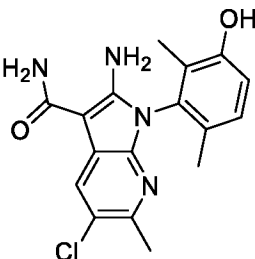
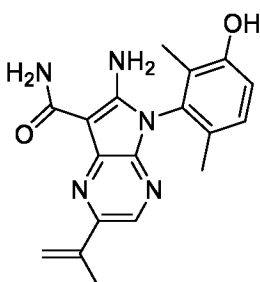
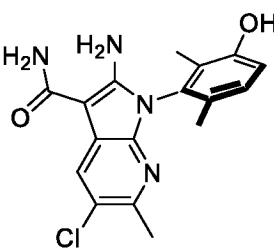
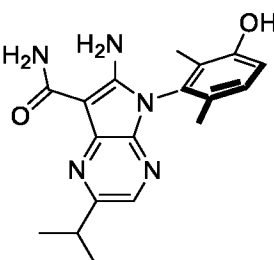
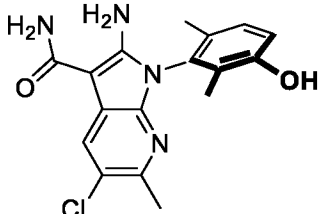
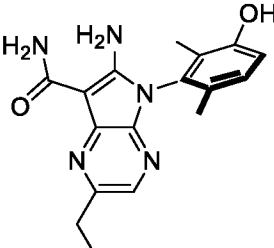
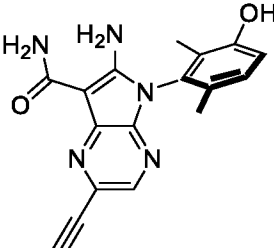
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		

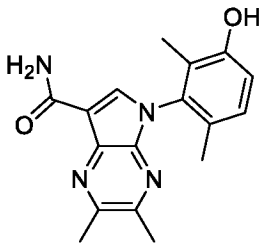
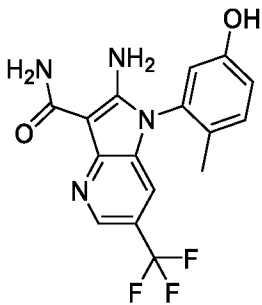
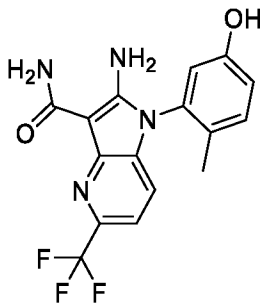
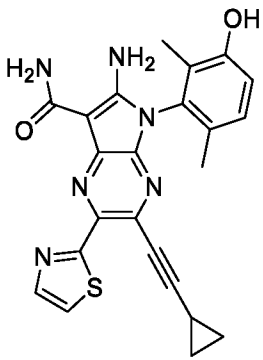
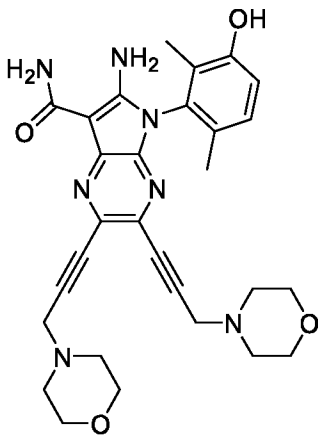
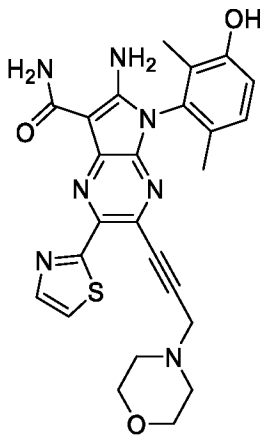
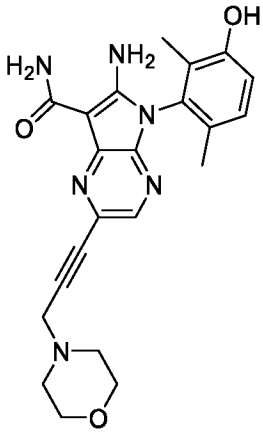
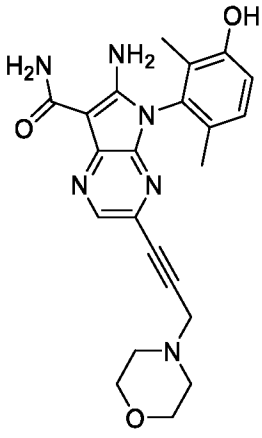
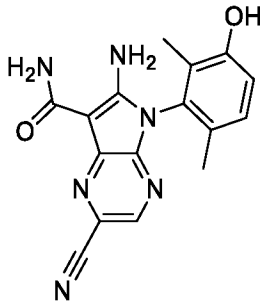
151  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2COCc4ccccc4)cc1</chem>	152  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2C)cc1</chem>	153  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2COCc4ccccn4)cc1</chem>
154  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2COCCN4CCOCC4)cc1</chem>	155  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2C4=CN=CN4)cc1</chem>	156  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2Cc4ccc(cc4)C(=O)N)cc1</chem>
157  <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2Cc4cc(O)cc(C)cc4</chem>	158  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2C#Cc4ccccn4)cc1</chem>	159  <chem>Cc1cc(O)cc(N1C2=NC3=C(NC(=O)N)N=CN=C3N2Cc4ccccn4)cc1</chem>

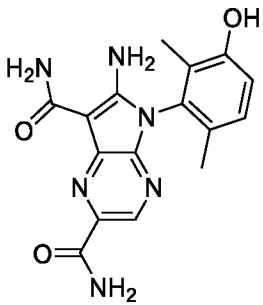
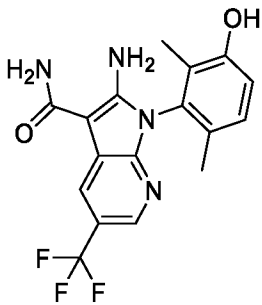
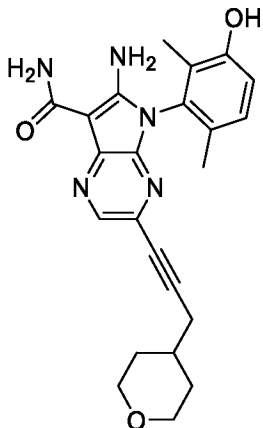
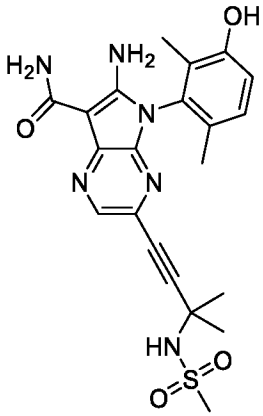
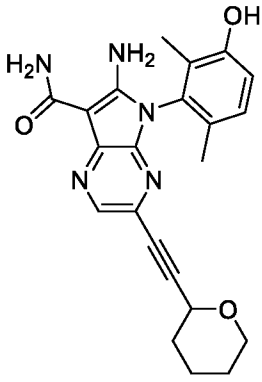
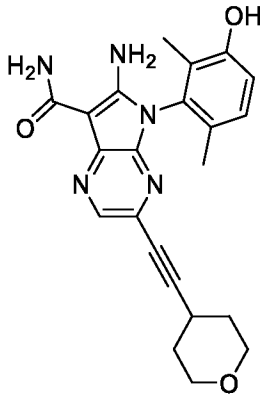
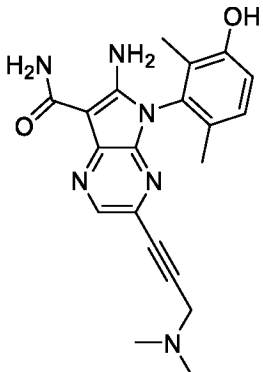
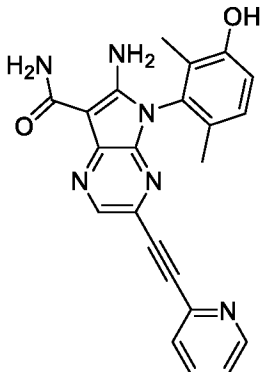
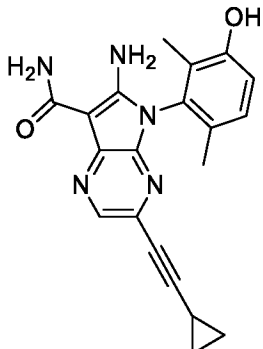
160 	161 	162 
163 	164 	165 
166 	167 	168 
	170 	171 

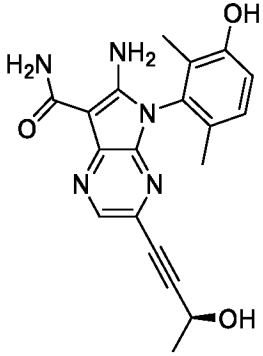
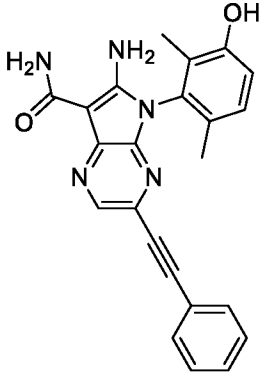
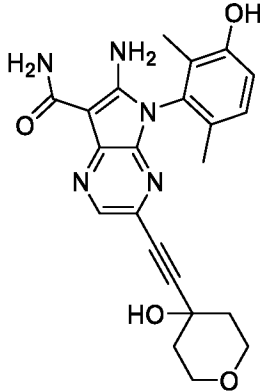
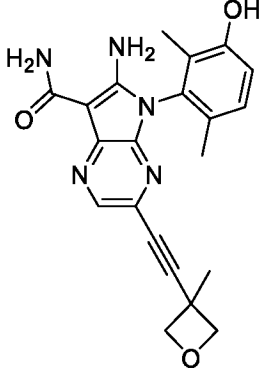
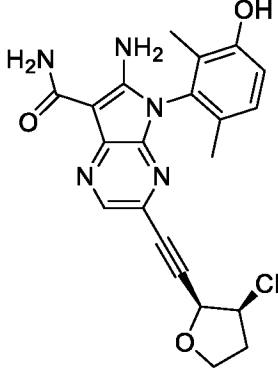
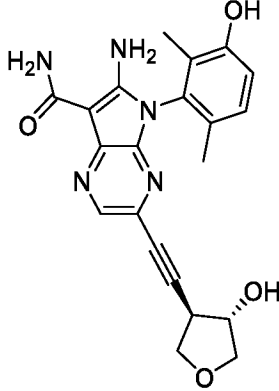
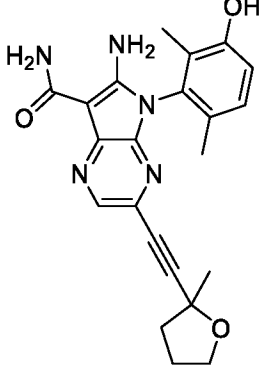
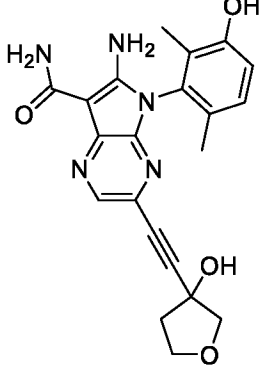
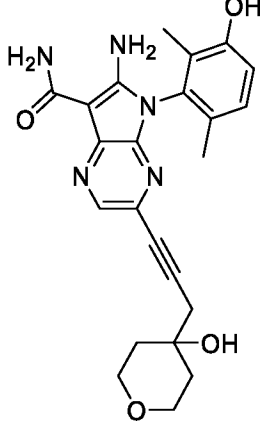
172 	173 	174 
175 	176 	177 
178 	179 	180 
181 	182 	183 

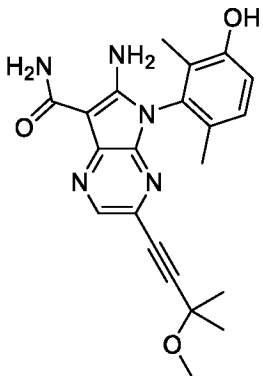
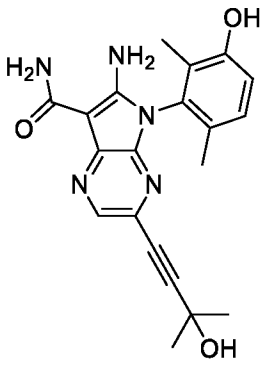
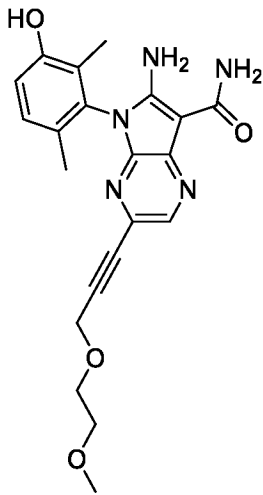
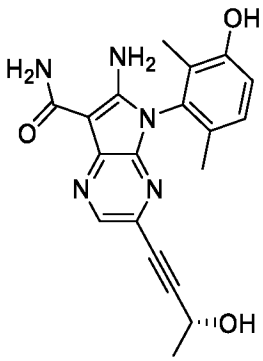
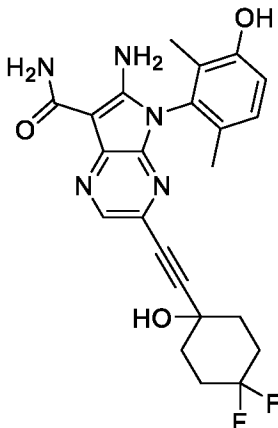
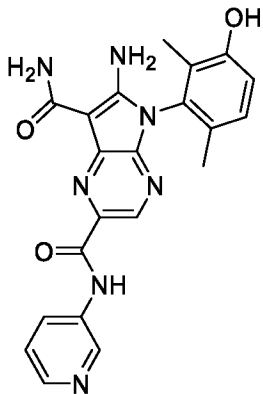
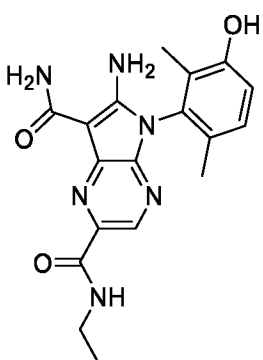
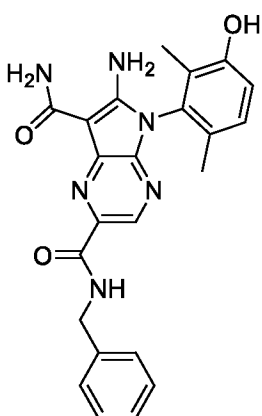
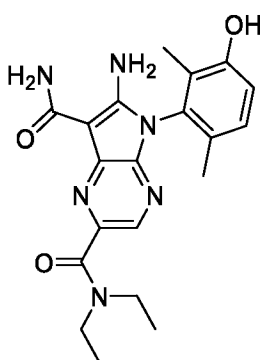
184	185	186
187	188	189
190	191	192
193	194	195

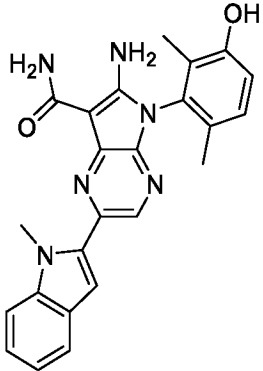
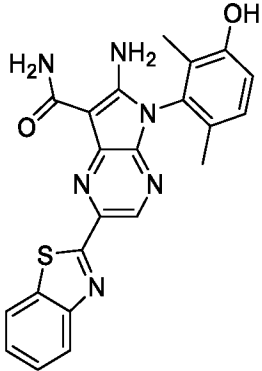
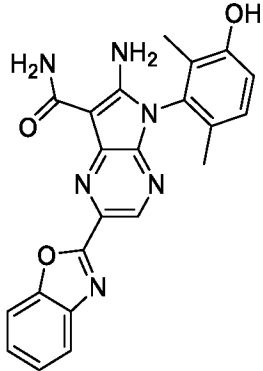
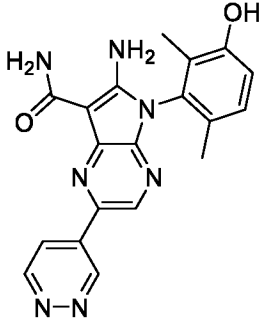
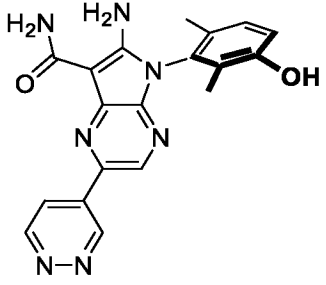
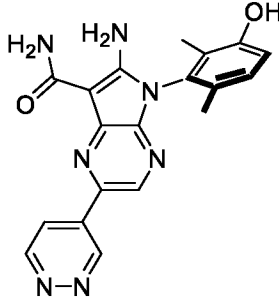
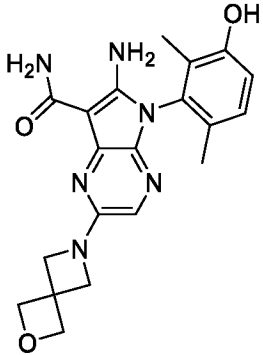
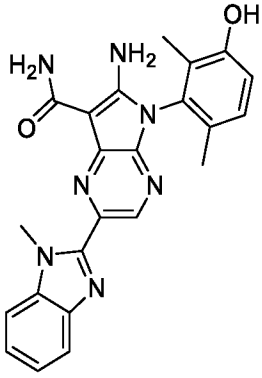
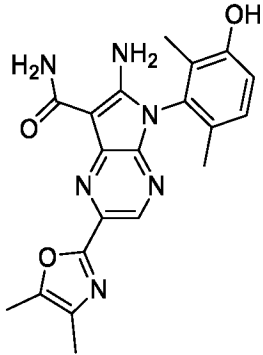
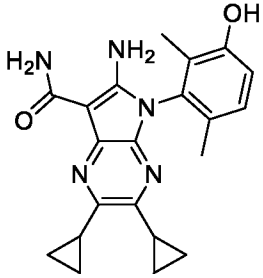
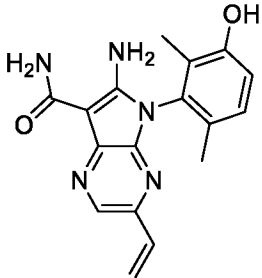
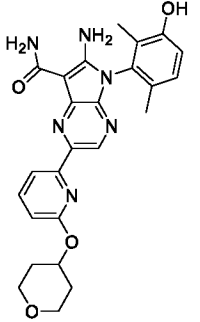
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		
205	206	208
		

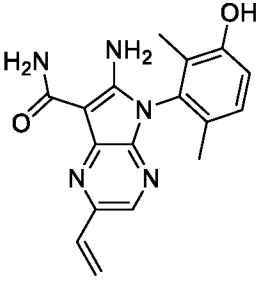
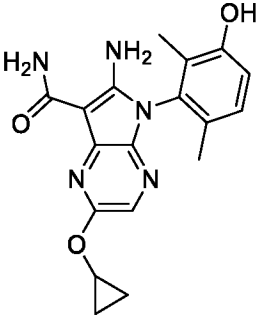
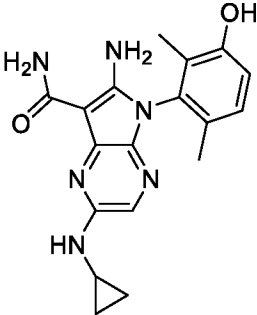
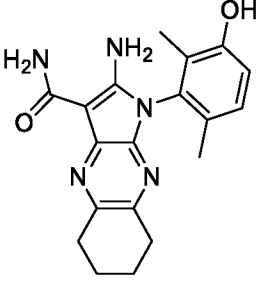
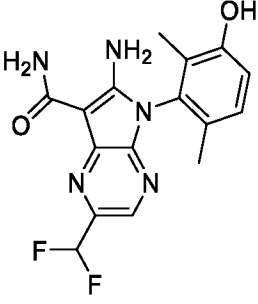
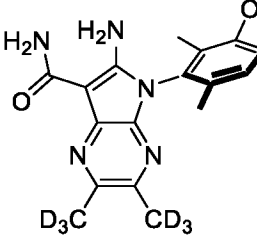
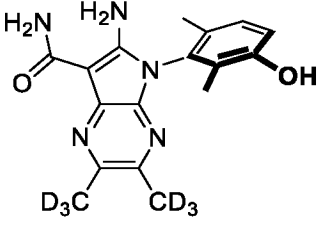
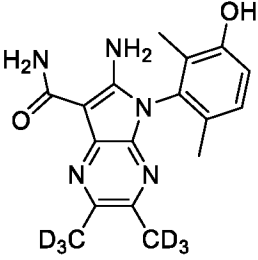
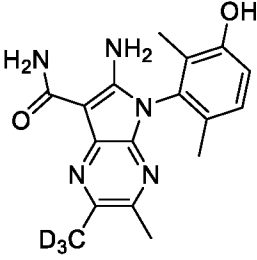
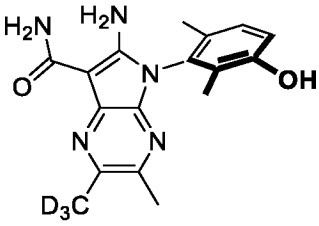
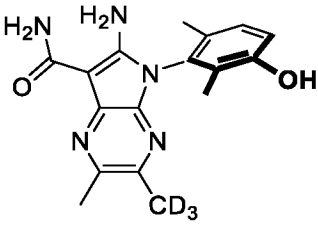
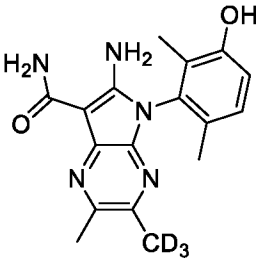
209 	212 	213 
214 	215 	216 
217 	218 	219 

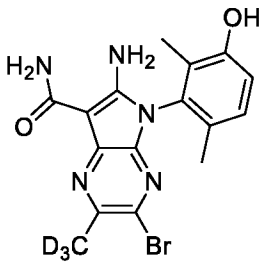
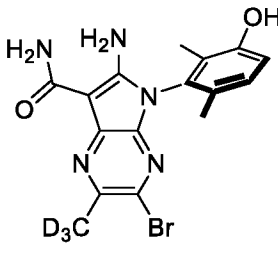
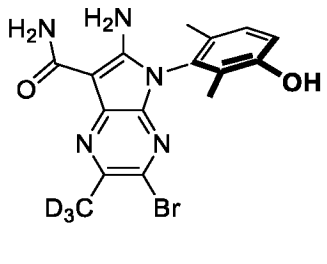
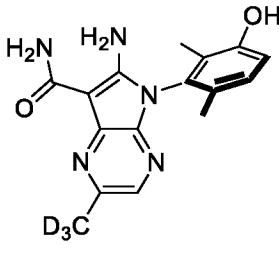
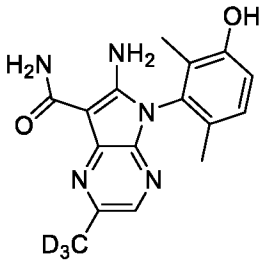
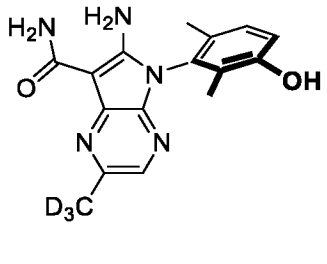
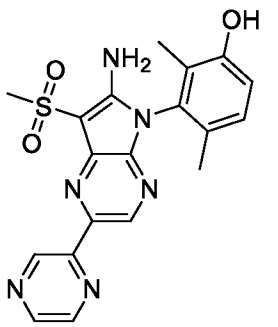
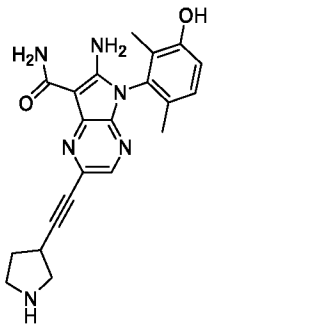
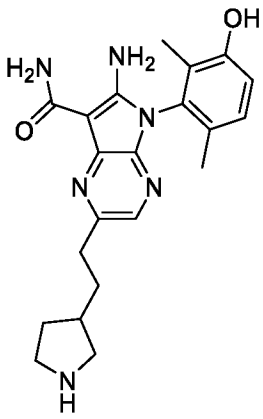
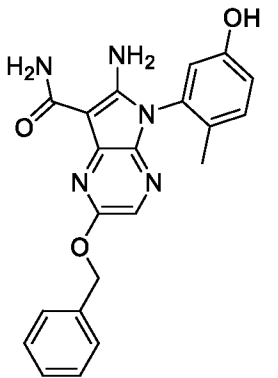
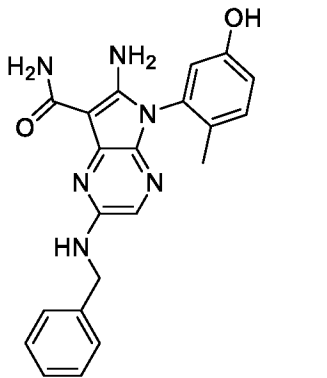
220 	221 	222 
223 	224 	225 
226 	227 	228 

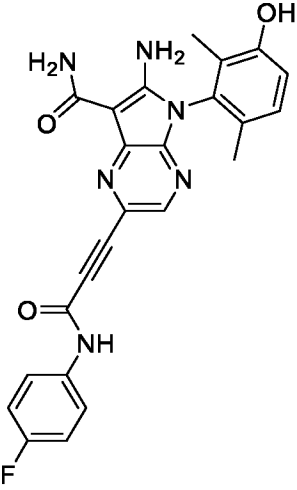
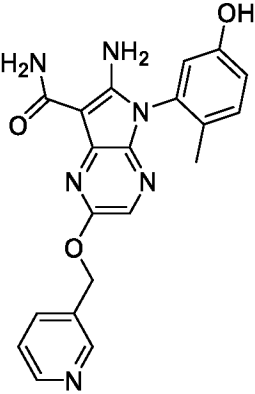
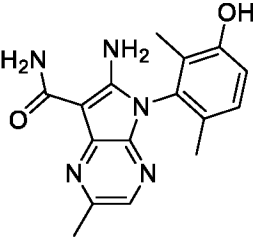
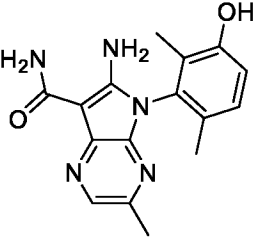
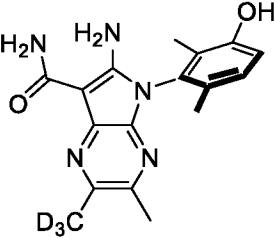
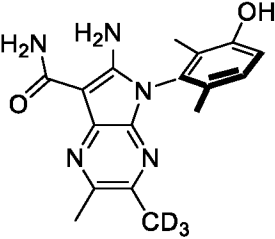
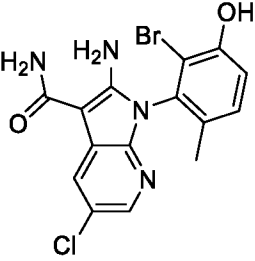
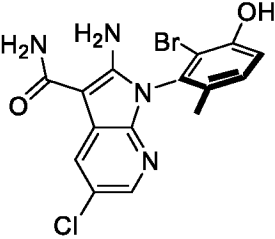
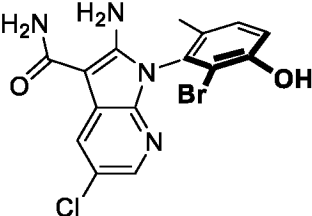
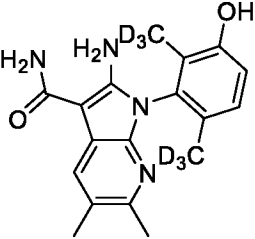
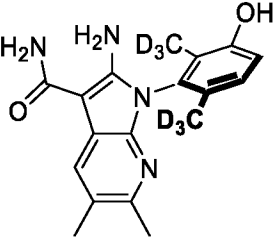
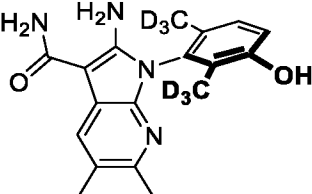
229 	230 	231 
232 	233 	234 
235 	236 	237 

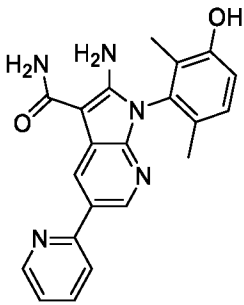
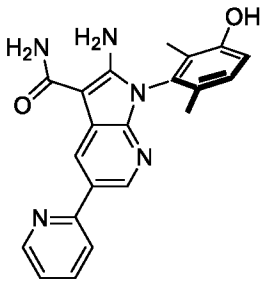
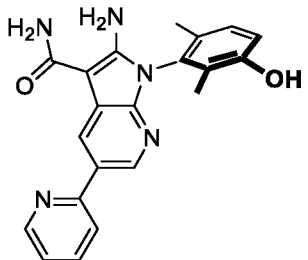
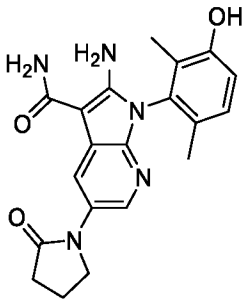
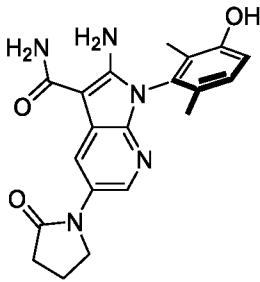
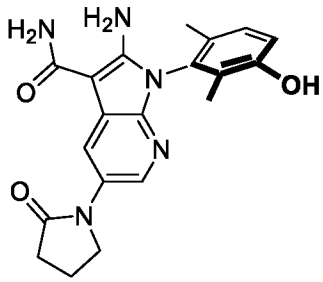
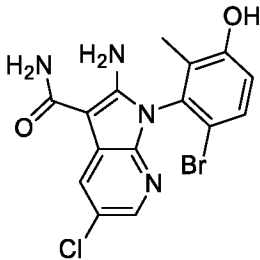
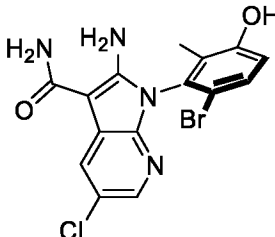
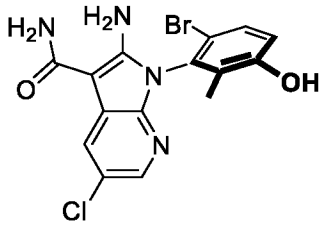
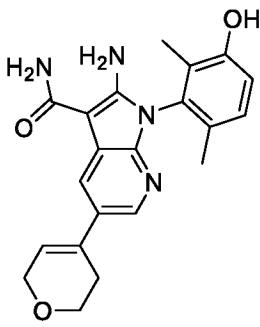
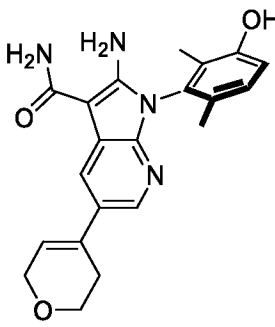
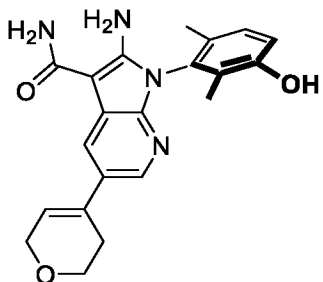
238 	239 	240 
241 	242 	243 
244 	245 	246 

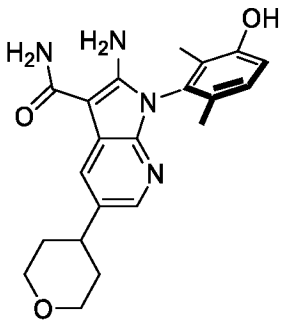
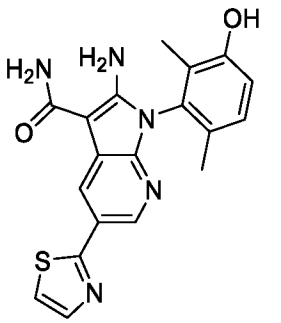
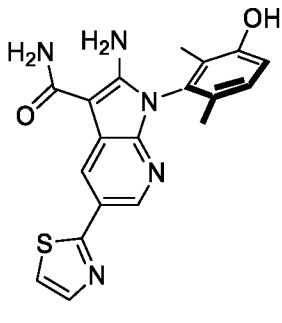
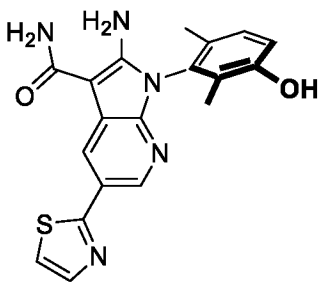
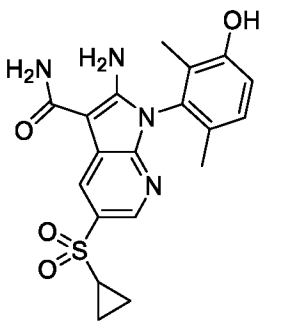
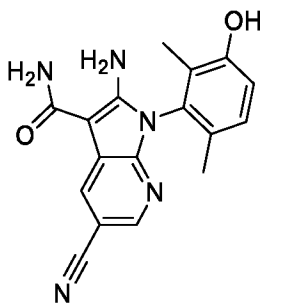
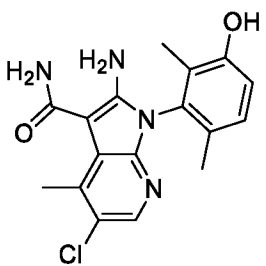
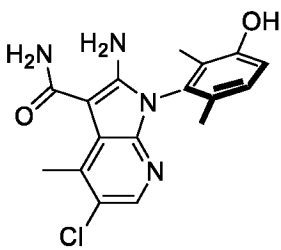
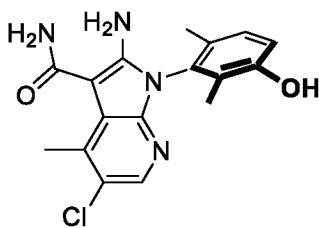
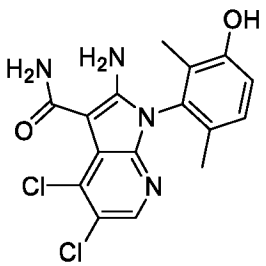
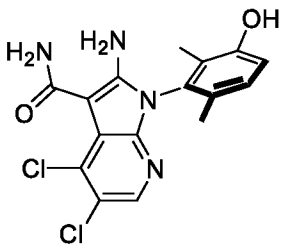
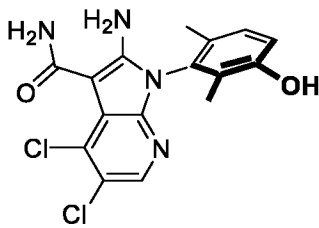
247 	248 	249 
250 	251 	252 
253 	254 	255 
256 	257 	258 

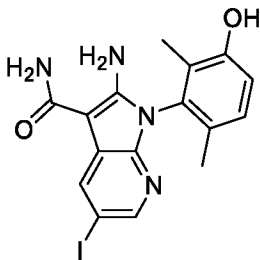
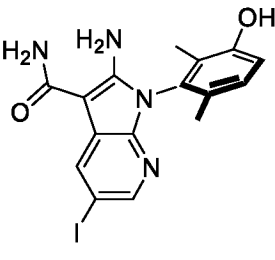
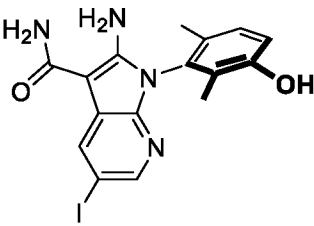
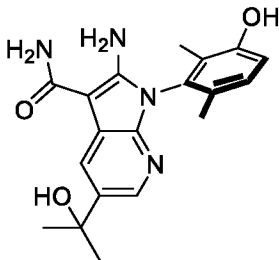
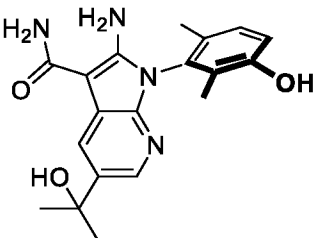
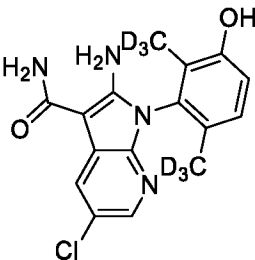
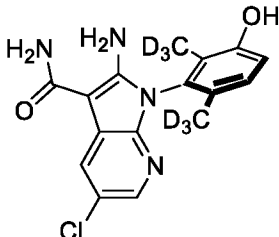
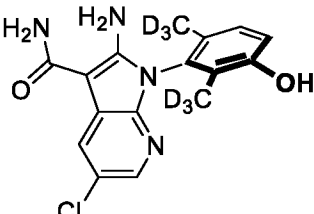
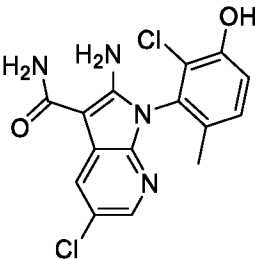
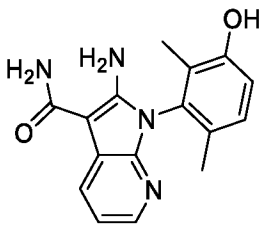
259 	260 	261 
262 	263 	264 
265 	266 	267 
268 	269 	270 

271 	272 	273 
274 	275 	276 
	278 	279 
280 	281 	282 

283 	284 	285 
286 	287 	288 
289 	290 	291 
292 	293 	294 

295 	296 	297 
298 	299 	300 
301 	302 	303 
304 	305 	306 

307 	308 	309 
310 	311 	312 
313 	314 	315 
316 	317 	318 

319	320	321
		
322	323	324
		
325	326	327
		
328		
		

Изобретение включает (где это возможно) отдельные диастереомеры, энантиомеры, эпимеры и атропоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, а также смеси их диастереомеров и/или энантиомеров, включая рацемические смеси. Хотя предпочтительной является конкретная стереохимия, описанная в настоящем документе, другие стереоизомеры, включая диастереомеры, энантиомеры, эпимеры, атропоизомеры и их смеси, также могут применяться при лечении Myt1-опосредованных заболеваний. Неактивные или менее активные диастереоизомеры и энантиомеры могут применяться, например, в научных исследованиях, связанных с рецептором и механизмом активации.

Следует понимать, что определенные молекулы могут существовать во множестве таутомерных форм. Данное изобретение включает все таутомеры, даже если в примерах может быть указан только один таутомер.

Изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, а также фармацевтические композиции, содержащие соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Соединения являются особенно полезными, например, при определенных видах рака и для замедления прогрессирования рака после его возникновения у пациента.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться в фармацевтических композициях, содержащих (а) соединения или их фармацевтически приемлемые соли и (b) фармацевтически приемлемый носитель. Соединения могут использоваться в фармацевтических композициях, которые содержат один или более других активных фармацевтических ингредиентов. Соединения также могут использоваться в фармацевтических композициях, в которых соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль являются единственным активным ингредиентом.

Оптические изомеры — диастереомеры — геометрические изомеры — таутомеры

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать, например, один или более стереогенных центров и встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных энантиомеров, отдельных диастереомеров, а также смесей диастереомеров и/или энантиомеров. Изобретение включает все такие изомерные формы соединений, описанных в настоящем документе. Предполагается, что все возможные стереоизомеры (например, энантиомеры и/или диастереомеры) в смесях и в виде чистых или частично очищенных соединений включены в объем настоящего изобретения (т. е. все возможные комбинации стереогенных центров в виде чистых соединений или смесей).

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать связи с затрудненным вращением, так что два отдельных ротамера или атропоизомера могут быть разделены и определены как имеющие разную биологическую активность, что может оказаться преимуществом. Предполагается, что все возможные атропоизомеры включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут содержать олефиновые двойные связи, и, если не указано иное, подразумевается, что такие соединения включают в себя как E-, так и Z-геометрические изомеры.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать с разными точками присоединения водорода, они называются таутомерами. Примером является кетон и его енольная форма, известные как кето-енольные таутомеры. Отдельные таутомеры, а также их смеси охватываются изобретением.

Соединения, описанные в настоящем документе, имеющие один или более асимметричных центров, могут быть разделены на диастереоизомеры, энантиомеры и т. п. способами, хорошо известными в данной области техники.

Альтернативно, энантиомеры и другие соединения с хиральными центрами могут быть синтезированы посредством стереоспецифического синтеза, используя оптически чистые исходные материалы и/или реагенты известной конфигурации.

Метаболиты — пролекарства

Изобретение включает терапевтически активные метаболиты, причем метаболиты сами по себе входят в объем формулы изобретения. Изобретение также включает пролекарства, которые представляют собой соединения, которые превращаются в заявленные соединения при введении пациенту или после того, как их ввели пациенту. Заявленные химические структуры настоящей заявки в некоторых случаях могут сами по себе быть пролекарствами.

Изотопно обогащенные производные

Изобретение включает в себя молекулы, которые были изотопно обогащены в одном или более положениях в молекуле. Таким образом, соединения, обогащенные дейтерием, входят в объем формулы изобретения.

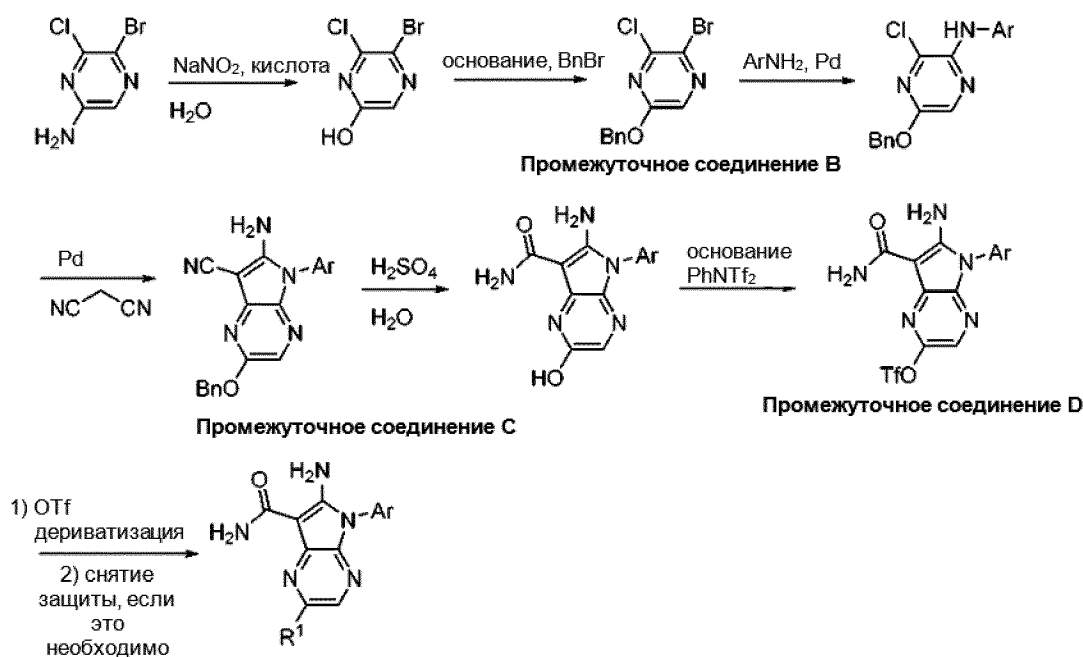
Способы получения соединения по изобретению

Соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием реакций и методик, известных в данной области техники и описанных в настоящем документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что способы получения соединений по изобретению, описанных в настоящем документе, не имеют ограничительного характера и что стадии способов могут взаимозаменяться, не влияя на структуру конечного продукта.

Способ А

Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме А и описано в настоящем документе. Амино группу коммерчески доступного 5-бром-6-хлорпипразин-2-амин можно превратить в гидроксил, который можно бензилировать бензилбромидом в присутствии основания с получением ключевого **промежуточного соединения В**. Бром может быть замещен ароматическим амином в опосредованных металлом условиях. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Хлор может быть замещен малонитрилом в опосредованных металлом условиях с получением аминопирролового **промежуточного соединения С**. Нитрил может быть гидролизован до карбоксиамида при обработке кислотой с сопутствующим расщеплением бензильной группы. Полученный гидроксил может быть превращен в трифлат с получением трифлатного ключевого **промежуточного соединения D**, которое может быть дериватизировано несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание или смещение S_NAr может применяться для введения группы в R^1 . В зависимости от характера группы R^1 может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации трифлата. В случае когда группа R^1 имеет ненасыщенность, может потребоваться реакция гидрогенизации для получения соединения по настоящему изобретению. В случае когда ариламин и/или группа R^1 несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению. Например, ключевое **промежуточное соединение D** можно очистить с помощью хиральной хроматографии с получением атропоизомерно чистого промежуточного соединения, которое можно подвергать манипуляции аналогично **промежуточному соединению D**, описанному выше, с получением соединений по настоящему изобретению.

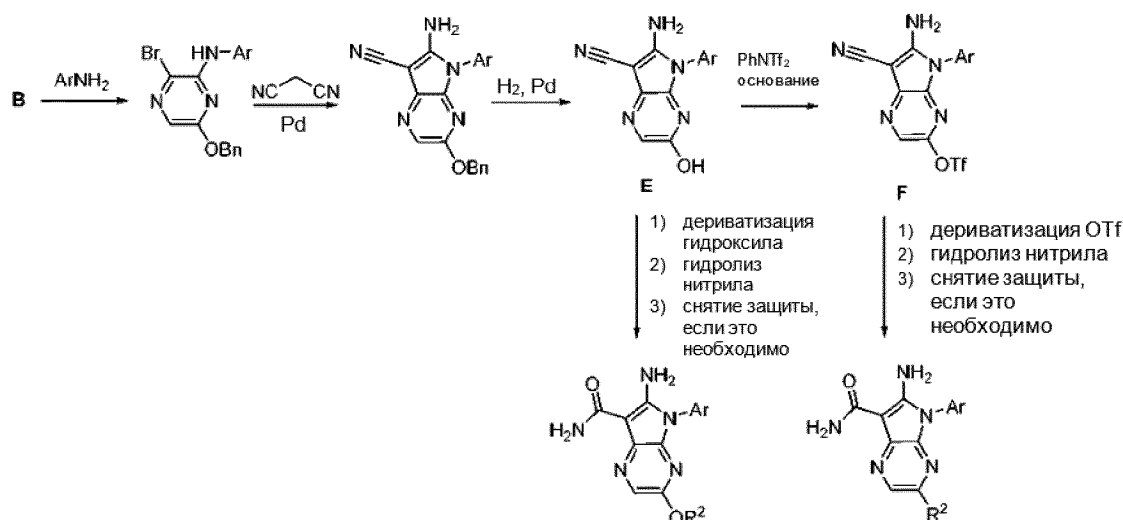
Схема А



Способ В

Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме В и описано в настоящем документе. Хлор в **промежуточном соединении В** может быть замещен ароматическим амином в условиях S_NAr. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Бром затем может быть замещен малонитрилом в опосредованных металлом условиях с получением аминопиррола. ОВп можно подвергать гидрогенолизу с получением ключевого **промежуточного соединения Е**, которое может быть дериватизировано несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению после гидролиза нитрила. Например, условия Мицунобу или алкилирования можно использовать для введения группы в R². Альтернативно, **промежуточное соединение Е** можно превратить в трифлатное ключевое **промежуточное соединение F**, которое может быть дериватизировано несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению после гидролиза нитрила. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R². В зависимости от характера группы R² может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации гидроксила или трифлата. В случае когда группа R² имеет ненасыщенность, может потребоваться реакция гидрогенизации для получения соединения по настоящему изобретению. В случае когда ариламин и/или группа R² несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

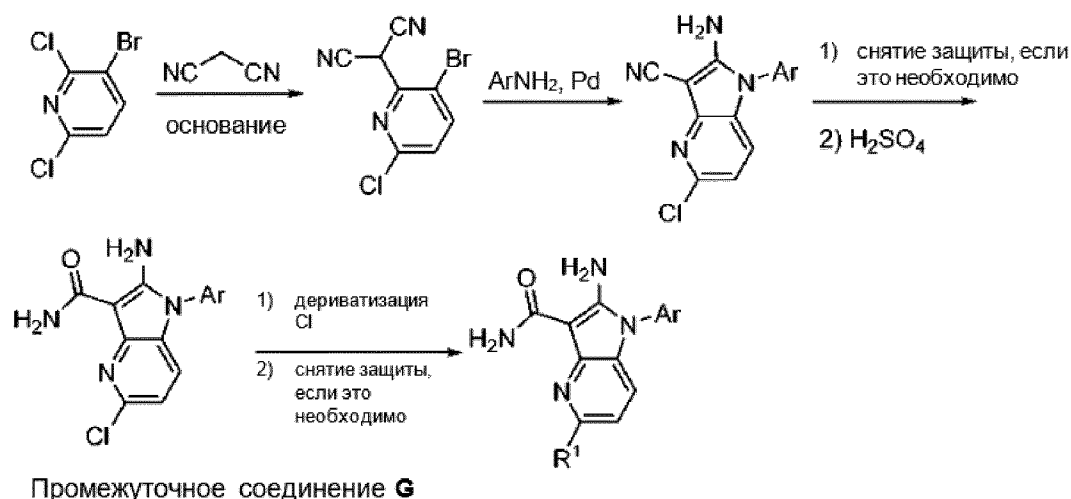
Схема В



Способ С

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме С и описано в настоящем документе. 2-хлор в коммерчески доступном 3-бром-2,6-дихлорпиридине можно заместить малонитрилом в условиях $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ с основанием. Бром может быть замещен ароматическим амином в опосредованных металлом условиях с получением аминазаиндола. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Защитные группы могут
- 10 быть удалены, прежде чем нитрил может быть гидролизован до карбоксиамида при обработке кислотой с получением промежуточного соединения G. Оставшийся хлор может быть дериватизирован несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R^1 . В зависимости от характера группы R^1 может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации хлора. В случае
- 15 когда группа R^1 имеет ненасыщенность, может потребоваться реакция гидрогенизации для получения соединения по настоящему изобретению. В случае когда ариламин и/или группа R^1 несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер
- 20 для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

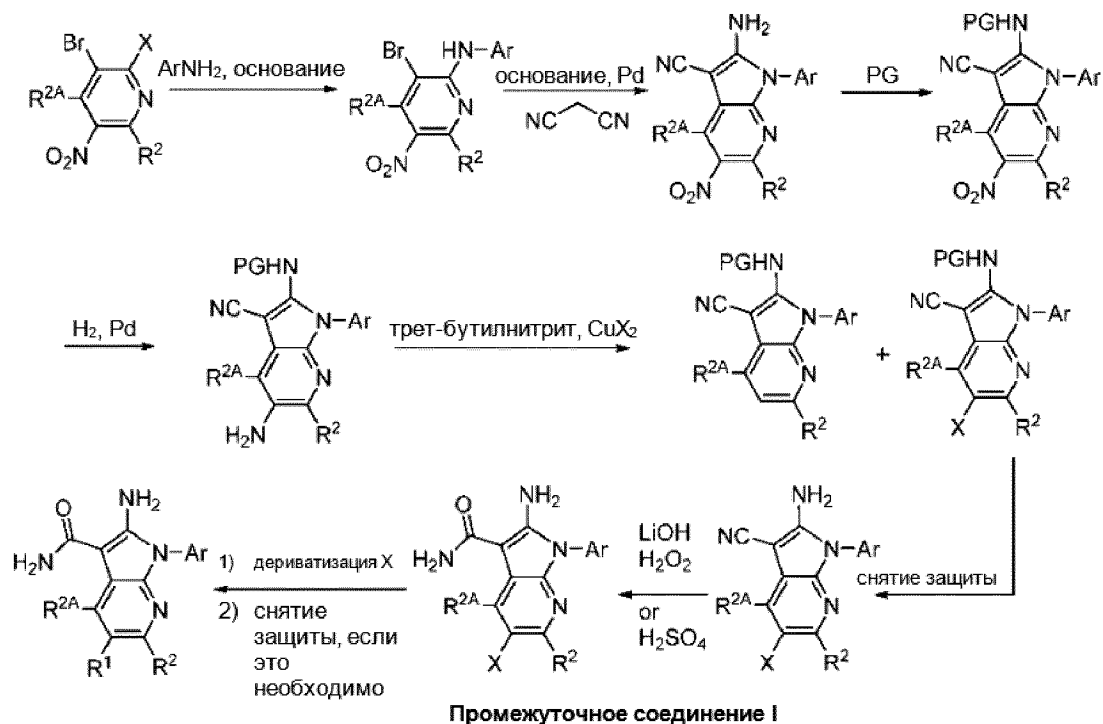
Схема С



Способ D

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме D и описано в настоящем документе. Галоген в положении 2 должным образом замещенного 5-нитропиридина может быть замещен ароматическим амином в условиях S_NAr или в опосредованных металлом условиях C-N сочетания. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. 3-бром может быть замещен малонитрилом в опосредованных палладием условиях с
- 10 получением аминокзаиндола. Полученная аминокзаиндола может быть защищена соответствующей защитной группой, например, BOC. Нитро может быть восстановлен, а полученный амин может быть превращен в галоген в условиях Зандмейера с получением галогенированных производных. Аминопирроловая N-защитная группа может быть расщеплена, а нитрил может быть гидролизован до карбоамида с получением
- 15 промежуточного соединения **I**, которое может быть дериватизировано несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R^1 . В случае когда группа R^1 имеет ненасыщенность, может потребоваться реакция гидрогенизации для получения соединения по настоящему изобретению. В зависимости от характера группы R^1 может потребоваться введение защитной группы перед проведением
- 20 реакции дериватизации галогена. В случае когда ариамин и/или группа R^1 несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое
- 25 промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

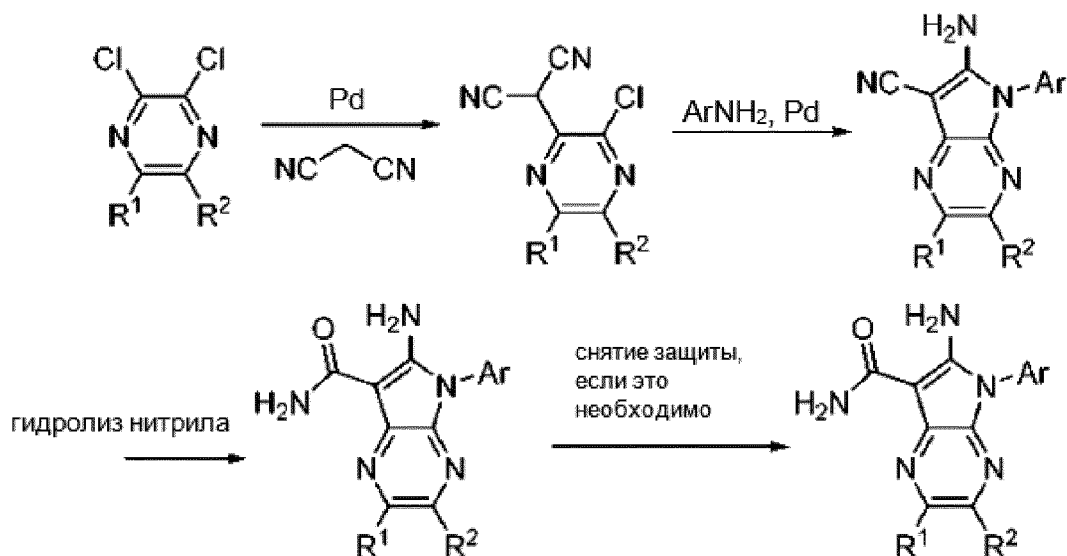
Схема D



Способ E

Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме E и описано в настоящем документе. Один хлор в коммерчески доступном 2,3-дихлорпиразине может быть замещен малонитрилом в условиях S_NAr или в опосредованных палладием условиях. Оставшийся хлор может быть замещен ароматическим амином в условиях S_NAr или в опосредованных палладием условиях с получением аминопиррола. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Гидролиз нитрила может осуществляться в кислотных или щелочных условиях с получением соединений по настоящему изобретению. В случае когда ариламиновая группа несет защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

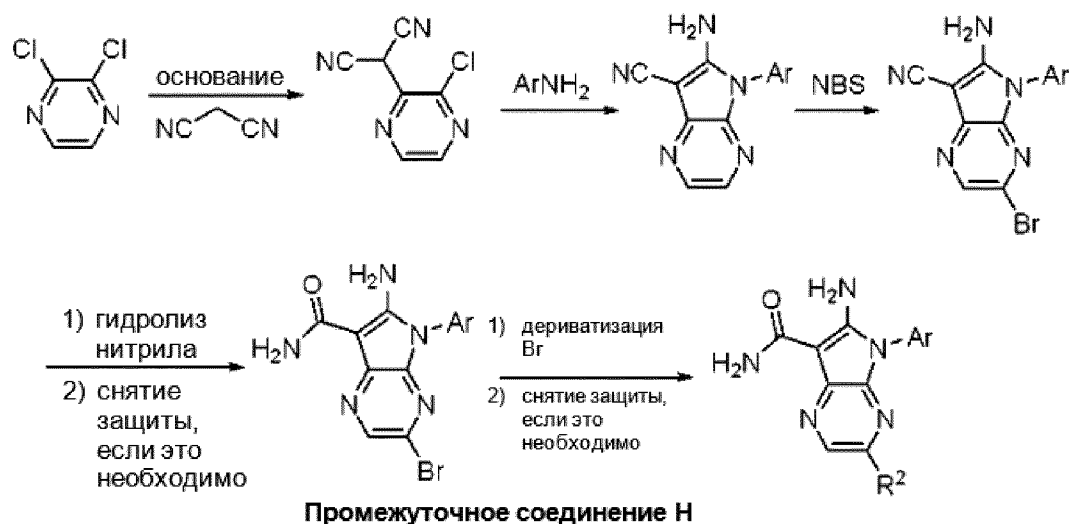
Схема Е



Способ F

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме F и описано в настоящем документе. Один хлор в коммерчески доступном 2,3-дихлорпиразине может быть замещен малононитрилом в условиях S_NAr или в опосредованных палладием условиях. Другой хлор может быть замещен ароматическим амином в условиях S_NAr или в опосредованных палладием условиях с получением
- 10 аминопиррола. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Пиразиновое кольцо может бромироваться с помощью соответствующего реагента для бромирования, такого как NBS. Гидролиз нитрила может осуществляться в кислотных или щелочных условиях, а защитная группа может расщепляться с получением ключевого **промежуточного соединения Н**, которое может быть дериватизировано несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться
- 15 для введения группы в R^2 . В зависимости от характера группы R^2 может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации брома. В случае когда группа R^2 имеет ненасыщенность, может потребоваться реакция гидрогенизации для получения соединения по настоящему изобретению. В случае когда ариламин и/или группа R^2 несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему
- 20 изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

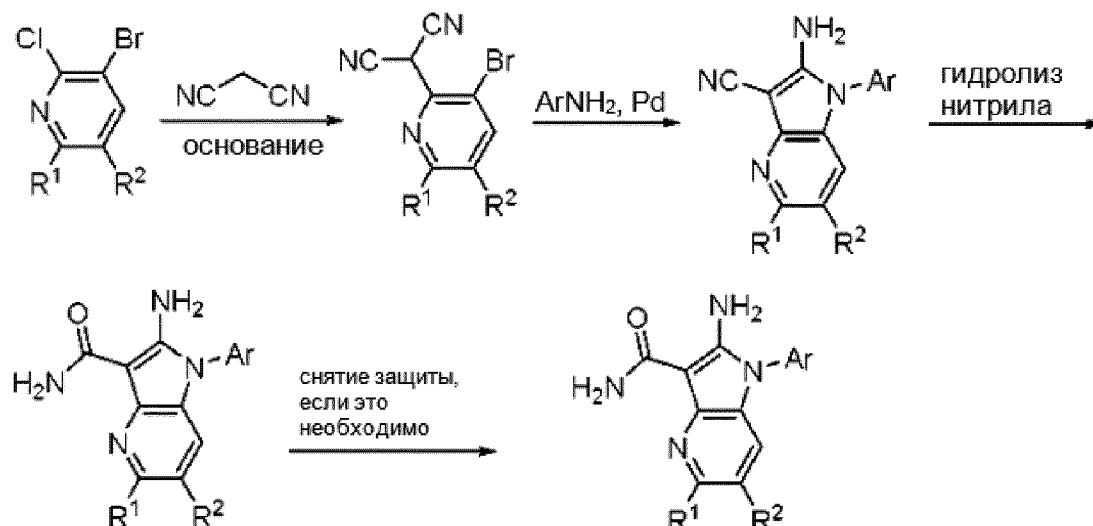
Схема F



Способ G

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме G и описано в настоящем документе. Хлор в коммерчески доступном 2-хлор-3-бромпиридине может быть замещен малононитрилом в условиях S_NAr . Бром может быть замещен ароматическим амином в условиях S_NAr или в опосредованных палладием условиях с получением аминопиррола. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Гидролиз нитрила может
- 10 осуществляться в кислотных или щелочных условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Если ариламиновая группа несет защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению.
- 15 Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

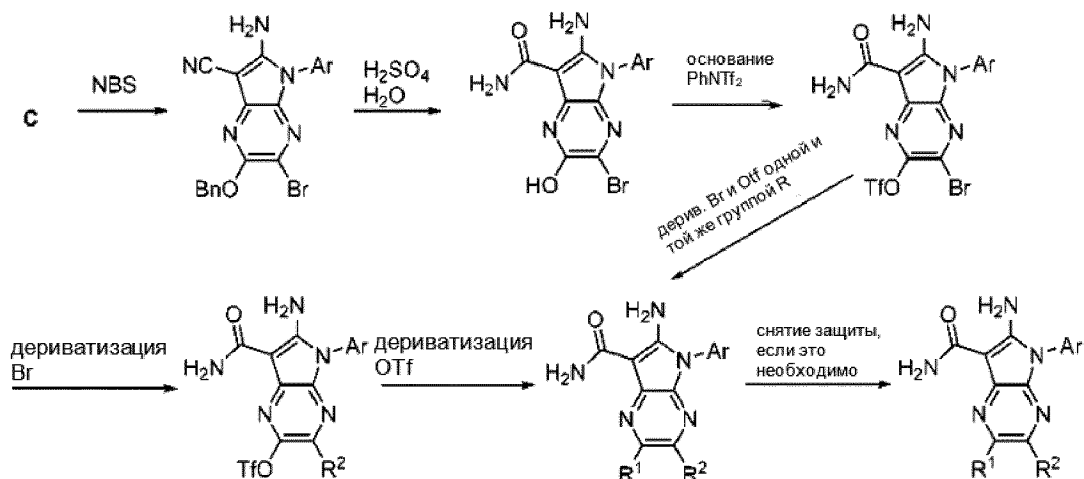
Схема G



Способ Н

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме Н и описано в настоящем документе. Ключевое **промежуточное соединение С** может бромироваться с помощью соответствующего реагента для бромирования, такого как NBS. Нитрил может быть гидролизован до карбоксамида при обработке кислотой с сопутствующим расщеплением бензильной группы. Полученный гидроксил может быть превращен в трифлат. Бром и трифлат могут быть дериватизированы последовательно
- 10 с помощью разных групп, или, альтернативно, бром и трифлат могут быть дериватизированы одновременно с помощью одной и той же группы. Бром и трифлат могут быть дериватизированы несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R¹ и/или R² последовательно или одновременно. В зависимости от характера группы R¹ и/или R² может потребоваться введение защитной группы перед
- 15 проведением реакции дериватизации брома или трифлата. В случае когда ариламин, группа R¹ и/или R² несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина, используемого для получения **промежуточного соединения С**, можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения
- 20 соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

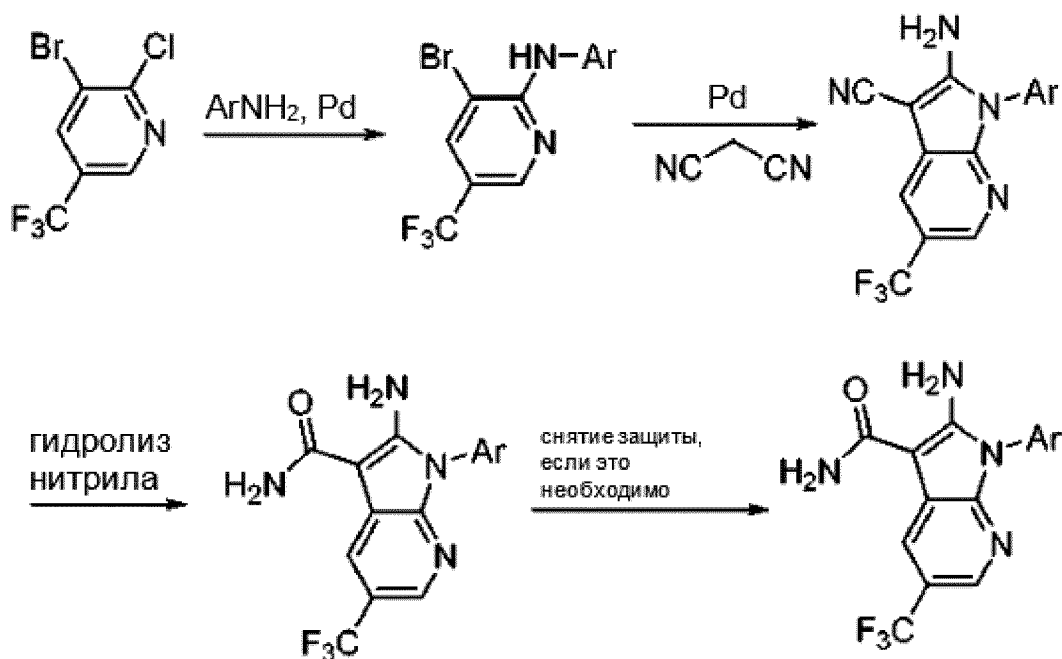
Схема Н



Способ I

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме I и описано в настоящем документе. Хлор в коммерчески доступном 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)пирidine может быть замещен ароматическим амином в условиях $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ или в опосредованных палладием условиях. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Бром может быть замещен малонитрилом в опосредованных палладием условиях с
- 10 получением аминопиррола. Гидролиз нитрила может осуществляться в кислотных или щелочных условиях с получением соединений по настоящему изобретению. В случае когда ариламиновая группа несет защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес
- 15 атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

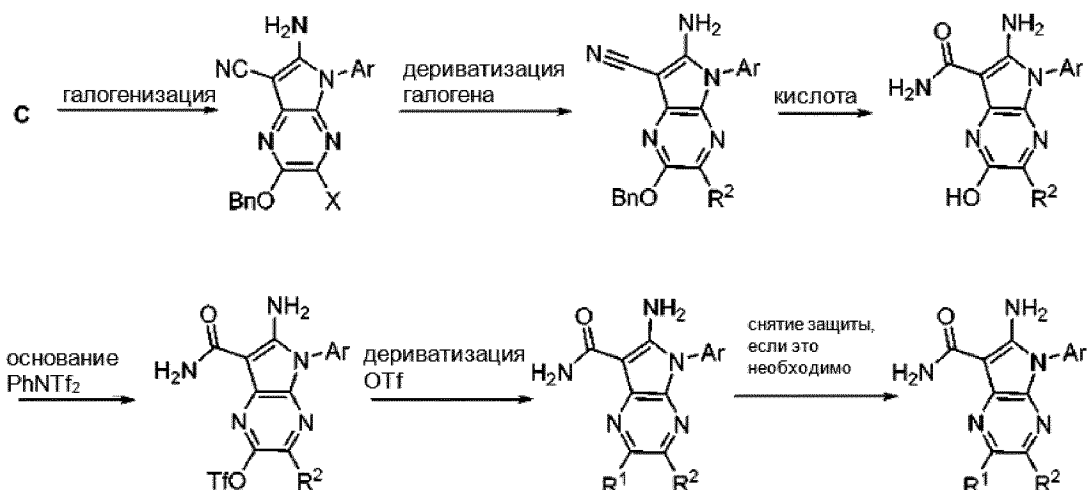
Схема I



Способ J

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме J и описано в настоящем документе. Ключевое **промежуточное соединение C** может галогенироваться с помощью соответствующего реагента для галогенирования, такого как NBS или NIS. Галоген может быть дериватизирован несколькими различными способами. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R^2 . Нитрил может быть гидролизован до карбоксиамида при
- 10 обработке кислотой с сопутствующим расщеплением бензильной группы. Полученный гидроксил может быть превращен в трифлат. Трифлат может быть дериватизирован несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R^1 . В зависимости от характера группы R^1 и/или R^2 может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации галогена и/или трифлата. В случае
- 15 когда ариламин, группа R^1 и/или R^2 несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина, используемого для получения **промежуточного соединения C**, можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно
- 20 чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

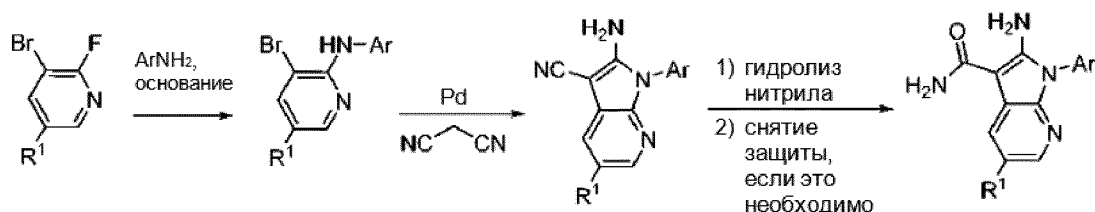
Схема J



Способ К

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме К и описано в настоящем документе. Фтор в 3-бром-2-фтор-пиридине может быть замещен ароматическим амином в условиях S_NAr . В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. Бром может быть замещен малонитрилом в опосредованных палладием условиях с получением аминокзаиндола. Гидролиз нитрила может осуществляться в кислотных или
- 10 щелочных условиях с получением соединений по настоящему изобретению. В случае когда ариламин или группа R^1 несет защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению.
- 15 Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

Схема К



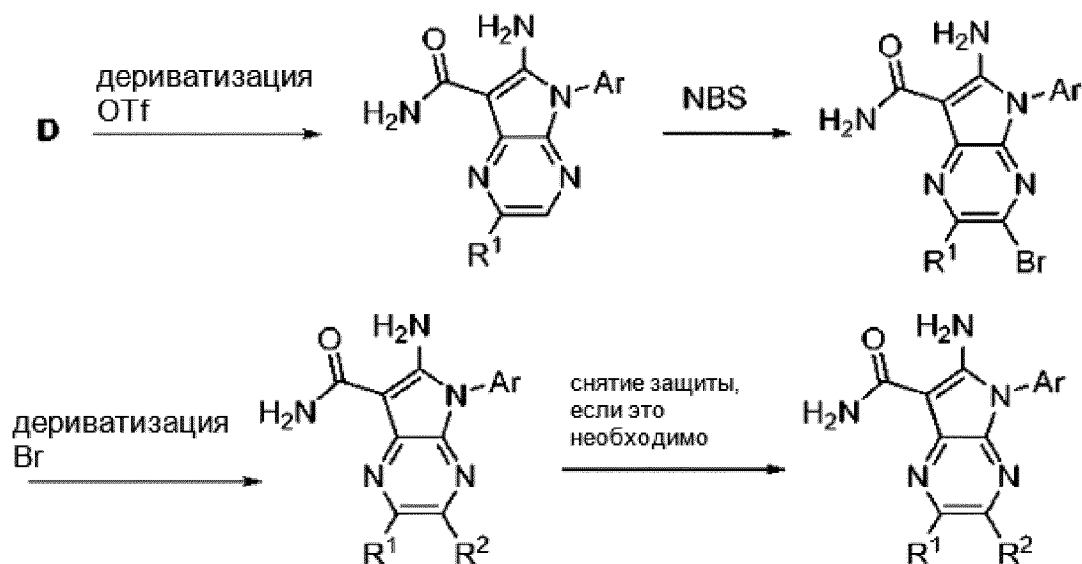
20

Способ L

- Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме L и описано в настоящем документе. Трифлат ключевого **промежуточного соединения D** может быть дериватизирован несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например,
- 25 опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R^1 . Пиразин может бромироваться с помощью соответствующего реагента для бромирования, такого как NBS. Бром может быть

дериватизирован несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R². В зависимости от характера группы R¹ и/или R² может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации трифлата и/или брома. В случае когда ариламин, группа R¹ и/или R² несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина, используемого для получения **промежуточного соединения D**, можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

Схема L

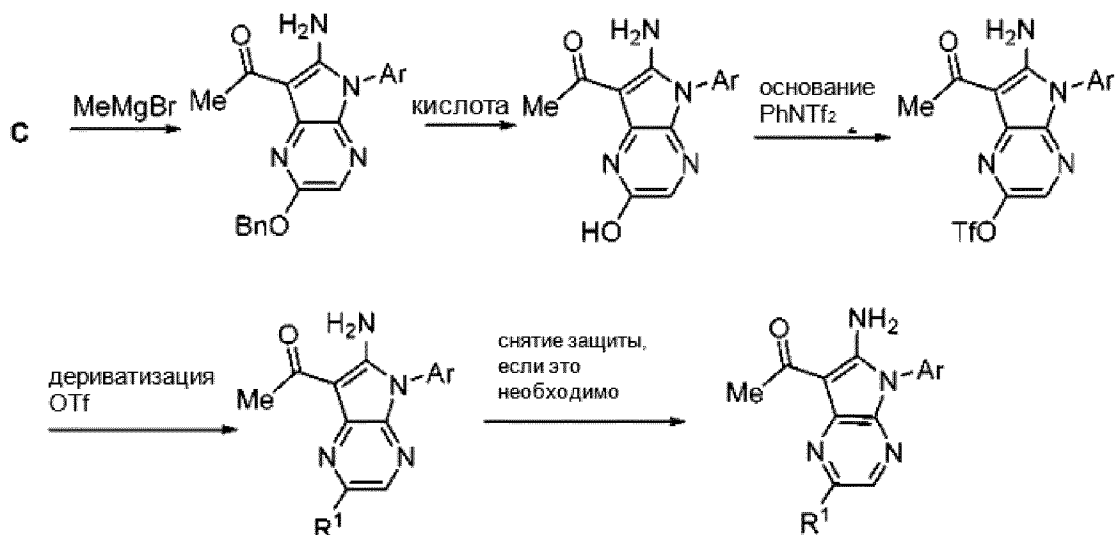


Способ М

Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме М и описано в настоящем документе. Нитрил ключевого **промежуточного соединения С** может привести к образованию кетона при обработке реагентом Гриньяра. Бензильная группа может расщепляться в кислых условиях. Полученный гидроксил может быть превращен в трифлат с получением трифлата, который может быть дериватизирован несколькими различными способами с получением соединений по настоящему изобретению. Например, опосредованное металлом сочетание может применяться для введения группы в R¹. В зависимости от характера группы R¹ может потребоваться введение защитной группы перед проведением реакции дериватизации трифлата. В случае когда группа R¹ имеет ненасыщенность, может потребоваться реакция гидрогенизации для получения соединения по настоящему изобретению. В случае когда ариламин и/или группа R¹ несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина, используемого для получения **промежуточного соединения С**, можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер

для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

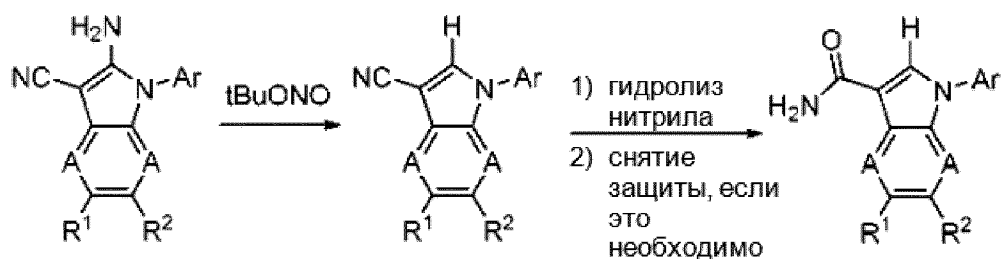
5 Схема М



Способ N

Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме N и описано в настоящем документе. Амино из аминопиррола, описанный в настоящем документе, может быть замещен протоном в условиях диазотирования. Нитрил может быть гидролизован до карбоксиамида в кислотных или щелочных условиях с получением соединения по настоящему изобретению. В случае когда ариламин, группа R^1 и/или R^2 несут защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера N-арильной группы можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

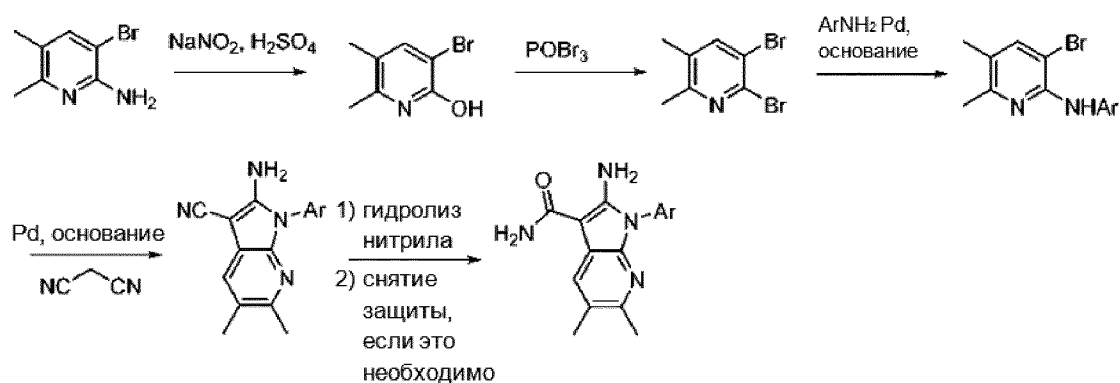
Схема N



Способ О

- 5 Соединения по настоящему изобретению можно получить, как показано на схеме О и описано в настоящем документе. 2-аминопиридин может быть превращен в 2-гидроксипиридин, который может быть превращен в 2-бромпиридин. 2-бром может быть замещен ароматическим амином в опосредованных палладием условиях. В зависимости от характера ариламина может потребоваться введение защитной группы перед проведением этой реакции. 3-бром может быть замещен малононитрилом в опосредованных палладием
- 10 условиях с получением аминопиррола. Гидролиз нитрила может осуществляться в кислотных или щелочных условиях с получением соединений по настоящему изобретению. В случае когда ариламиновая группа несет защитную группу, может потребоваться стадия(-и) снятия защиты с помощью кислоты, основания и/или фторида для получения соединений по настоящему изобретению. В зависимости от характера ариламина можно получить смесь атропоизомеров. В таких случаях может быть необходимо выполнить хиральную
- 15 хроматографию, чтобы выделить представляющий интерес атропоизомер для получения соединений по настоящему изобретению. Альтернативно, атропоизомерно чистое промежуточное соединение можно выделить и дополнительно дериватизировать с получением соединений по настоящему изобретению.

Схема О



Способы лечения

- Соединения по изобретению могут применяться для лечения заболевания или патологического состояния (например, рака, сверхэкспрессирующего CCNE1 или имеющего инактивирующую мутацию в гене
- 25 *FBXW7*), которое зависит от активности Myt1 (название гена PKMYT1).

Заболевание или патологическое состояние может иметь симптом в виде гиперпролиферации клеток.

Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой рак (например, рак, сверхэкспрессирующий CCNE1 или имеющий инактивирующую мутацию в гене *FBXW7*).

Ракковые заболевания, которые имеют высокую частоту сверхэкспрессии CCNE1, включают в себя, например, рак матки, рак яичника, рак молочной железы, рак желудка, рак пищевода, рак легкого и рак эндометрия.

Ракковые заболевания с дефицитом FBXW7 включают в себя, например, рак матки, колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого и рак пищевода.

Соединения по изобретению могут вводить путем, выбранным из группы, состоящей из перорального, сублингвального, трансбуккального, трансдермального, внутрикожного, внутримышечного, парентерального, внутривенного, внутриартериального, внутричерепного, подкожного, внутриорбитального, внутрижелудочкового, интраспинального, внутрибрюшинного, интраназального, ингаляционного, внутриопухолевого и местного введения.

Фармацевтические композиции

Соединения, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, предпочтительно составлены в фармацевтических композициях для введения субъектам-людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Фармацевтические композиции обычно включают в себя соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Определенные фармацевтические композиции могут включать в себя один или более дополнительных фармацевтически активных агентов, описанных в настоящем документе.

Описанные в настоящем документе соединения могут также применять в форме свободного основания, в форме солей, цвиттерионов, сольватов или в качестве пролекарств, или их фармацевтических композиций. Все формы входят в объем данного изобретения. Соединения, соли, цвиттерионы, сольваты, пролекарства или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области техники. Соединения, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, можно вводить, например, пероральным, парентеральным, трансбуккальным, сублингвальным, назальным, ректальным путем, в виде пластыря, насоса или путем трансдермального введения, и фармацевтические композиции составлены соответственно. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Для применения у человека соединения по изобретению могут вводить отдельно или в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут, таким образом, быть приготовлены посредством обычных способов с применением одного или более физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают изготовление из соединения по изобретению препаратов, которые могут быть использованы фармацевтически.

Это изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей. Для приготовления фармацевтических композиций по изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют

вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом (например, физиологический раствор), который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме
5 таблеток, порошков, пастилок, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, а также мягких и твердых желатиновых капсул. Как известно в данной области техники, тип разбавителя может варьироваться в зависимости от предполагаемого пути введения. Полученные композиции могут включать в себя дополнительные агенты, например, консерванты.

Вспомогательное вещество или носитель выбирают на основании способа и пути введения.

10 Подходящие фармацевтические носители, а также фармацевтические необходимые вещества для применения в фармацевтических составах описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), хорошо известном эталонном тексте в данной области, а также в USP/NF (Фармакопея США и Национальный формуляр). Примерами подходящих вспомогательных веществ является лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты,
15 трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, целлюлоза, вода, сироп и метилцеллюлоза. Составы могут дополнительно включать в себя: смазывающие вещества, например, тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консерванты, например, метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Другие иллюстративные вспомогательные вещества описаны в Handbook of Pharmaceutical
20 Excipients, 6th Edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2009).

Эти фармацевтические композиции могут быть изготовлены обычными способами, например, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, заключения или лиофилизации. Способы, хорошо известные в данной области техники для приготовления составов, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice
25 of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York. Подходящая лекарственная форма зависит от выбранного пути введения. Приготовление составов и получение таких композиций хорошо известно специалистам в области фармацевтических препаратов. Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с
30 другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например около 40 меш.

35 Дозы

Дозировка соединения, применяемого в способах, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, или его фармацевтических композиций может варьироваться в зависимости от многих факторов, например, фармакодинамических свойств соединения; способа введения; возраста, состояния здоровья и веса реципиента; характера и степени симптомов; частоты
40 лечения и типа сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорости клиренса соединения у животного, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить подходящую дозировку на основе вышеуказанных факторов. Соединения, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, можно

вводить первоначально в подходящей дозировке, которую можно регулировать по мере необходимости в зависимости от клинического ответа. В общем, подходящая суточная доза соединения по изобретению будет представлять собой количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

Соединение по изобретению можно вводить пациенту в виде однократной дозы или многократных доз. При введении многократных доз их можно отделить друг от друга, например, 1–24 часами, 1–7 днями, 1–4 неделями или 1–12 месяцами. Соединение можно вводить в соответствии со схемой или соединение можно вводить без заранее определенной схемы. Активное соединение можно вводить, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в день; каждый 2-ой, 3-ий, 4-ый, 5-ый или 6-ой день; 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю; 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в месяц или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в год. Следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы применения должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, вводящего композиции или контролирующего введение композиций.

Хотя соответствующее количество и схему применения в конечном итоге выбирает лечащий врач, эффективное количество соединения по изобретению может составлять, например, общую суточную дозу, например, от 0,05 мг до 3000 мг любого из соединений, описанных в настоящем документе. В качестве альтернативы количество дозировки можно рассчитать, используя массу тела пациента. Такие диапазоны доз могут включать в себя, например, 10–1000 мг (например, 50–800 мг). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг данного соединения.

В способах по изобретению период времени, в течение которого пациенту вводят многократные дозы соединения по изобретению, может варьироваться. Например, в некоторых вариантах осуществления дозы соединений по изобретению вводят пациенту в течение периода времени, который составляет 1–7 дней, 1–12 недель или 1–3 месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят пациенту в течение периода времени, который составляет, например, 4–11 месяцев или 1–30 лет. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят пациенту при появлении симптомов. В любом из этих вариантов осуществления количество соединения, которое вводят, может варьироваться в течение периода времени введения. Когда соединение вводят ежедневно, введение может осуществляться, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в день.

Составы

Соединение, определяемое как способное лечить любое из патологических состояний, описанных в настоящем документе, с помощью любого из способов, описанных в настоящем документе, может вводиться пациентам или животным с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или вспомогательным веществом в стандартной лекарственной форме. Химические соединения для применения в таких видах лечения могут быть получены и выделены с помощью любой стандартной методики, известной специалистам в области медицинской химии. Обычная фармацевтическая практика может применяться для обеспечения подходящих составов или композиций для введения идентифицированного соединения пациентам, страдающим от заболевания или патологического состояния. Введение может начинаться до появления симптомов у пациента.

Примеры путей введения соединений (например, соединения по изобретению) или их фармацевтических композиций, используемых в настоящем изобретении, включают в себя пероральное,

сублингвальное, трансбуккальное, трансдермальное, внутрикожное, внутримышечное, парентеральное, внутривенное, внутриартериальное, внутричерепное, подкожное, внутриорбитальное, внутрижелудочковое, интраспинальное, внутрибрюшинное, интраназальное, ингаляционное и местное введение. Желательно, чтобы соединения вводились с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические составы соединений, описанных в настоящем документе, приготовленные для лечения нарушений, описанных в настоящем документе, также являются частью настоящего изобретения.

Составы для перорального введения

Фармацевтические композиции, подразумеваемые настоящим изобретением, включают в себя композиции, составленные для перорального введения («пероральные лекарственные формы»). Пероральные лекарственные формы могут быть, например, в форме таблеток, капсул, жидкого раствора или суспензии, порошка или жидких или твердых кристаллов, которые содержат активный(-е) ингредиент(-ы) в смеси с нетоксическими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Эти наполнители могут представлять собой, например, инертные разбавители или наполнители (например, сахароза, сорбит, сахар, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмалы, включая картофельный крахмал, карбонат кальция, хлорид натрия, лактоза, фосфат кальция, сульфат кальция или фосфат натрия); гранулирующие и дезинтегрирующие агенты (например, производные целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, включая картофельный крахмал, кроскармеллозу натрия, альгинаты или альгиновую кислоту); связывающие агенты (например, сахароза, глюкоза, сорбит, гуммиарабик, альгиновая кислота, альгинат натрия, желатин, крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, поливинилпирролидон) или поливинилпирролидон; и смазывающие агенты, вещества, способствующие скольжению, и антиадгезивы (например, стеарат магния, стеарат цинка, стеариновая кислота, диоксид кремния, гидрогенизированные растительные масла или тальк). Другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами могут быть красители, вкусовые добавки, пластификаторы, загустители, буферные агенты, и тому подобное.

Составы для перорального введения также могут быть представлены в виде жевательных таблеток, твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем (например, картофельным крахмалом, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином) или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Порошки, гранулы и пеллеты могут быть приготовлены с использованием ингредиентов, упомянутых выше в разделе таблетки и капсулы, обычным способом с использованием, например, миксера, аппарата с псевдоожиженным слоем или оборудования для распылительной сушки.

Композиции с контролируемым высвобождением для перорального применения могут быть изготовлены таким образом, чтобы высвобождать активное лекарственное средство, контролируя растворение и/или диффузию активного лекарственного вещества. Любое количество стратегий может использоваться для достижения контролируемого высвобождения и целевой концентрации в плазме в зависимости от времени. В одном примере контролируемое высвобождение достигается путем соответствующего выбора различных параметров состава и ингредиентов, включая, например, различные типы композиций и покрытий с контролируемым высвобождением. Примеры включают в себя однокомпонентные или многокомпонентные композиции таблеток или капсул, масляные растворы,

суспензии, эмульсии, микрокапсулы, микросферы, наночастицы, пластыри и липосомы. В некоторых вариантах осуществления композиции включают в себя биоразлагаемые, чувствительные к уровню pH и/или температуре полимерные покрытия.

Высвобождение с контролируемым растворением или диффузией может быть достигнуто путем нанесения соответствующего покрытия на таблетку, капсулу, пеллету или гранулированный состав соединений или путем включения соединения в соответствующую матрицу. Покрытие с контролируемым высвобождением может включать одно или более веществ для покрытия, упомянутых выше, и/или, например, шеллак, пчелиный воск, глицомакс, касторовый воск, карнаубский воск, стеариловый спирт, моностеарат глицерина, дистеарат глицерина, пальмитостеарат глицерина, этилцеллюлозу, акриловые смолы, dl-полимолочную кислоту, бутират ацетата целлюлозы, поливинилхлорид, поливинилацетат, винилпирролидон, полиэтилен, полиметакрилат, метилметакрилат, 2-гидроксиметакрилат, метакрилатные гидрогели, 1,3-бутиленгликоль, этиленгликольметакрилат или полиэтиленгликольметакрилат и/или полиэтиленгликольметакрилат или полиэтиленгликоль. В матричном составе с контролируемым высвобождением материал матрицы также может включать, например, гидратированную метилцеллюлозу, карнаубский воск и стеариловый спирт, карбопол 934, силикон, глицерилтристеарат, метилакрилат-метилметакрилат, поливинилхлорид, полиэтилен и/или галогенированный фторуглерод.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального введения, включают в себя водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, например, хлопкового масла, кунжутного масла, кокосового масла или арахисового масла, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Составы для парентерального введения

Соединения, описанные в настоящем документе для применения в способах по изобретению, могут вводиться в виде фармацевтически приемлемого парентерального (например, внутривенного или внутримышечного) состава, как описано в настоящем документе. Фармацевтический состав также может вводиться парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно и т. п.) в лекарственных формах или составах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители и адъюванты. В частности, составы, подходящие для парентерального введения, включают в себя водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Например, для приготовления такой композиции соединения по изобретению могут растворять или суспендировать в парентерально приемлемой жидкой несущей среде. К приемлемым несущим средам и растворителям, которые могут использоваться, относится вода; вода, доведенная до подходящего pH путем добавления соответствующего количества соляной кислоты, гидроксида натрия или подходящего буфера; 1,3-бутандиол, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Водные составы также могут содержать один или более консервантов, например, метил, этил или n-пропил, p-гидроксibenzoат. Дополнительную информацию касательно парентеральных составов можно найти, например, в Фармакопее США и Национальном формуляре (USP-NF), включенных в настоящий документ посредством ссылки.

Парентеральный состав может относиться к любому из пяти общих типов препаратов, определенных

USP-NF как такие, которые пригодны для парентерального введения:

(1) Инъекция препарата: жидкий препарат, который представляет собой лекарственное вещество (например, соединение по изобретению), или его раствор;

(2) Препарат для инъекции: лекарственное вещество (например, соединение по изобретению) в виде сухого твердого вещества, которое будет объединено с соответствующей стерильной несущей средой для парентерального введения в виде инъекции препарата;

(3) Эмульсия препарата для инъекций: жидкий препарат лекарственного вещества (например, соединения по изобретению), который растворяют или диспергируют в подходящей эмульсионной среде;

(4) Суспензия препарата для инъекций: жидкий препарат лекарственного вещества (например, соединения по изобретению), суспендированный в подходящей жидкой среде; и

(5) Препарат для суспензии для инъекций: лекарственное вещество (например, соединение по изобретению) в виде сухого твердого вещества, которое будет объединено с соответствующей стерильной несущей средой для парентерального введения в виде суспензии препарата для инъекций.

Составы для парентерального введения включают в себя растворы соединения, приготовленные в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, например, гидроксипропилцеллюлозой. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и получения подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) и в Фармакопее США: Национальный формуляр (USP 36 NF31), опубликованной в 2013 году.

Составы для парентерального введения могут, например, содержать вспомогательные вещества, стерильную воду или физиологический раствор, полиалкиленгликоли, например, полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрированные нафталины. Для контроля высвобождения соединений может использоваться биосовместимый биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактид/гликолид или полиоксиэтиленполиоксипропилен. Другие потенциально пригодные парентеральные системы доставки для соединений включают в себя частицы сополимера этиленвинилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Препараты для ингаляции могут содержать вспомогательные вещества, например, лактозу, или могут быть водными растворами, содержащими, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, могут быть масляными растворами для введения в виде носовых капель, или могут быть в виде геля.

Парентеральные составы могут быть приготовлены для немедленного высвобождения или для замедленного/продолжительного высвобождения соединения. Примеры составов для парентерального высвобождения соединения включают в себя: водные растворы, порошки для растворения, растворы соразтворителей, масляные/водные эмульсии, суспензии, растворы на масляной основе, липосомы, микросферы и полимерные гели.

Комбинации

Соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в комбинации с одним или более дополнительными агентами, например:

(а) цитотоксическим агентом;

- (b) антиметаболитом;
- (c) алкилирующим агентом;
- (d) антрациклином;
- (e) антибиотиком;
- 5 (f) антимиотическим агентом;
- (g) гормональной терапией;
- (h) ингибитором передачи сигналов;
- (i) модулятором экспрессии генов;
- (j) стимулятором апоптоза;
- 10 (k) ингибитором ангиогенеза;
- (l) иммунотерапевтическим агентом;
- (m) ингибитором репарации повреждения ДНК;
- или
- их комбинацию.
- 15 Цитотоксический агент может представлять собой, например, актиномицин D, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амифостин, амфотерицин, амсакрин, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, азатиоприн, бациллу Кальмета-Герена (BCG), бендамустин, бексаротен, бевацизумаб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, цетуксимаб, цисплатин, хлорамбуцил, кладрибин, клофарабин, колхицин, кризантаспазу, циклофосфамид,
- 20 циклоспорин, цитарабин, цитохалазин В, дакарбазин, дактиномицин, дарбэпоэтин альфа, дазатиниб, даунорубицин, 1-дегидротестостерон, денилейкин, дексаметазон, дексразоксан, дигидроксиантрациндион, дисульфирам, доцетаксел, доксорубицин, эметин, эпирубицин, эрлотиниб, галлат эпигаллокатехина, эпоэтин альфа, эстрамустин, этидиума бромид, этопозид, эверолимус, филграстим, финазунат, флоксурин, флударабин, фторурацил (5-ФУ), фулвестрант, ганцикловир, гелданамицин, гемцитабин, глюкокортикоиды,
- 25 грамицидин D, гистрелина ацетат, гидроксимочевину, ибридумомаб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, иринотекан, интерфероны, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, иксабепилон, лактатдегидрогеназу А (LDH-A), леналидомид, летрозол, лейковорин, левамизол, лидокаин, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месну, метотрексат, метоксален, метоприн, метронидазол, митрамицин, митомицин-С, митоксантрон, нандролон, неларабин, нилотиниб, нофетумомаб, опрелвекин, оксалиплатин, паклитаксель,
- 30 пеметрексед, пентостатин, палифермин, памидронат, пегадемазу, пегаспаргазу, пегфилграстим, пеметрексед динарий, пликамицин, порфимер натрия, прокаин, прокарбазин, пропранолол, пурамицин, хинакрин, радицикол, радиоактивные изотопы, ралтитрексед, рапамицин, расбуриказу, салиноспорамид А, сарграмостим, сунитиниб, темозоломид, тенипозид, тетракаин, 6-тиогуанин, тиотэпу, топотекан, торемифен, трастузумаб, треосульфат, третиноин, валрубицин, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин,
- 35 золедронат или их комбинацию.
- Антиметаболиты могут представлять собой, например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацил, дакарбазин, кладрибин, пеметрексед, гемцитабин, капецитабин, гидроксимочевину, меркаптопурин, флударабин, пралатрексед, клофарабин, цитарабин, децитабин, флоксурин, неларабин, триметрексед, тиогуанин, пентостатин или их комбинацию.
- 40 Алкилирующий агент может представлять собой, например, мехлорэтамин, тиотэпу, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфат, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин С, цис-дихлордиамин платину (II) (DDP), цисплатин, альтретамин,

циклофосфамид, ифосфамид, гексаметилмеламин, альтретамин, прокарбазин, дакарбазин, темозоломид, стрептозотозин, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, урамустин, бендамустин, трабектедин, семустин или их комбинацию.

5 Антрациклин может представлять собой, например, даунорубицин, доксорубицин, акларубицин, альдоксорубицин, амрубицин, аннамицин, карубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон, валрубицин или их комбинацию.

Антибиотик может представлять собой, например, дактиномицин, блеомицин, митрамицин, антрамицин (АМС), ампициллин, бакампидиллин, карбенициллин, флуксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, нафциллин, оксациллин, пиперациллин, пивампициллин, пивмециллином, тикарциллин, азтреонам, имипенем, дорипенем, эртапенем, меропенем, цефалоспорины, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин, телитромицин, линкомицин, пристиномицин, хинупристин, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, тобрамицин, стрептомицин, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфизоксазол, демеклоциклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин, пенициллин, амоксициллин, цефалексин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, доксициклин, клиндамицин, метронидазол, тигециклин, хлорамфеникол, метронидазол, тинидазол, нитрофурантоин, ванкомицин, тейкопланин, телаванцин, линезолид, циклосерин, рифамицин, полимиксин В, бацитрацин, виомицин, капреомицин, хинолоны, даунорубицин, доксорубицин, 4'-дезоксидоксорубицин, эпирубицин, идарубицин, пликамицин, митомицин-С, митоксантрон или их комбинацию.

20 Антимитотический агент может представлять собой, например, винкристин, винбластин, винорелбин, доцетаксел, эстрамустин, иксабепилон, паклитаксель, майтансиноид, доластатин, криптофицин или их комбинацию.

Ингибитор передачи сигналов может представлять собой, например, иматиниб, трастузумаб, эрлотиниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимуc, вемурафениб, лапатиниб, бортезомиб, цетуксимаб, панитумумаб, матузумаб, гефитиниб, STI 571, рапамицин, флавопиридол, иматиниб мезилат, ваталаниб, семаксиниб, мотесаниб, акситиниб, афатиниб, бозутиниб, кризотиниб, кабозантиниб, дазатиниб, энтректиниб, пазопаниб, лапатиниб, вандетаниб или их комбинацию.

Модулятор экспрессии генов может представлять собой, например, кiPHK, кшPHK, антисмысловый олигонуклеотид, ингибитор HDAC или их комбинацию. Ингибитор HDAC может представлять собой, например, трихостатин А, трапексин В, вальпроевую кислоту, вориносат, белиносат, LAQ824, панобиносат, энтиносат, тацединолин, моцетиносат, гивиносат, ресминосат, абексиносат, хисиносат, роцилиносат, праиносат, CHR-3996, масляную кислоту, фенолмасляную кислоту, 4SC202, ромидепсин, сиртинол, камбинол, EX-527, никотинамид или их комбинацию. Антисмысловый олигонуклеотид может представлять собой, например, кустирсен, апаторсен, AZD9150, трабадерсен, EZN-2968, LErafAON-ETU или их комбинацию. кiPHK может представлять собой, например, ALN-VSP, CALAA-01, Atu-027, SPC2996 или их комбинацию.

40 Гормональная терапия может представлять собой, например, антагонист релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH). Гормональная терапия может представлять собой, например, фирмагон, лейпролин, гозерелин, бусерелин, флутамид, бикалутамид, кетоконазол, аминоклутетимид, преднизон, гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол, тамоксифен, тестостерона пропионат, флуоксиместерон, флутамид, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018,

онапристон, цитрат торемифина, мегестрола ацетат, экзестан, фазлозол, ворозол, летрозол, анастрозол, нилутамид, триптерелин, гистрелин, абиратерон, медроксипрогестерона ацетат, диэтилстилбестрол, премарин, флуоксиместерон, третиноин, фенретинид, троксацитабин или их комбинацию.

Стимуляторы апоптоза могут представлять собой, например, рекомбинантный человеческий ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), камптотецин, бортезомиб, этопозид, тамоксифен или их комбинацию.

Ингибиторы ангиогенеза могут представлять собой, например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, эверолимус или их комбинацию.

Иммунотерапевтический агент может представлять собой, например, моноклональное антитело, противораковую вакцину (например, вакцину дендритных клеток (ДК)), онколитический вирус, цитокин, адоптивную Т-клеточную терапию, бациллу Кальмета-Герена (BCG), ГМ-КСФ, талидомид, леналидомид, помалидомид, имиквимод или их комбинацию. Моноклональное антитело может представлять собой, например, антитело к CTLA4, PD1, PD-L1, LAG3, KIR или их комбинацию. Моноклональное антитело может представлять собой, например, алемтузумаб, трастузумаб, ибритумомаб тиуксетан, брентуксимаб ведотин, трастузумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, блинатумомаб, бевацизумаб, цетуксимаб, пертузумаб, панитумумаб, рамуцирумаб, обинутузумаб, офатумумаб, ритуксимаб, пертузумаб, тозитумомаб, гемтузумаб озогамин, тозитумомаб или их комбинацию. Противораковая вакцина может представлять собой, например, силулейцел-Т, BioVaxID, NeuVax, DCVax, SuVaxM, CIMAvax®, Provenge®, вакцину на основе комплекса с шапероном hsp110, CDX-1401, MIS416, CDX-110, GVAX Pancreas, HyperAcute™ Pancreas, GTOP-99 (MyVax®) или Imprime PGG®. Онколитический вирус может представлять собой, например, талимоген лагерпарепвек. Цитокин может представлять собой, например, IL-2, IFNα или их комбинацию. Адоптивная Т-клеточная терапия может представлять собой, например, тисагенлеклейсел, аксикаптаген цилолейцел или их комбинацию.

Ингибитор репарации повреждения ДНК может представлять собой, например, ингибитор PARP, ингибитор киназы контрольной точки клетки или их комбинацию. Ингибитор PARP может представлять собой, например, олапариб, рукапариб, велипариб (ABT-888), нирапариб (ZL-2306), инипариб (BSI-201), талазопариб (BMN 673), 2X-121, CEP-9722, KU-0059436 (AZD2281), PF-01367338 или их комбинацию. Ингибитор киназы контрольной точки клетки может представлять собой, например, MK-1775 или AZD1775, AZD7762, LY2606368, PF-0477736, AZD0156, GDC-0575, ARRY-575, CCT245737, PNT-737 или их комбинацию.

ПРИМЕРЫ

Следующие ниже примеры предназначены для иллюстрации изобретения. Они не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Реакции обычно проводили при комнатной температуре (КТ) в атмосфере азота с использованием сухих растворителей (Sure/Seal™), если иное не указано в примерах ниже. Реакции контролировали ТСХ или путем инъекции небольшой аликвоты на системе Waters Acquity-H UPLC® Class, используя колонку Acquity® UPLC HSS C18 2,1x30 мм, элюирование градиентом (1,86 мин) ацетонитрил (от 15% до 98%) в воде (оба содержат 0,1% муравьиную кислоту). Очистки посредством препаративной ВЭЖХ проводили на системе Teledyne Isco Combi Flash®EZ Prep, используя колонку Phenomenex Gemini® 5 мкм NX-C18 110Å 150 x 21,2 мм при скорости потока 40 мл/мин в течение 12 мин (< 100 мг или несколько инъекций < 100 мг) или колонку HP C18 RediSep®Rf gold (> 100 мг), элюирование соответствующим градиентом ацетонитрил в воде (оба содержат 0,1% муравьиную кислоту), если не указано

иное. Градиент выбирали на основании времени удержания, наблюдаемом путем мониторинга реакций на системе Waters Acquity-H UPLC® Class (см. выше). Фракции, содержащие желаемые соединения, объединяли и, наконец, лиофилизировали. Очистки хроматографией на силикагеле выполняли на системе Teledyne Isco Combi Flash® Rf, используя силикагелевые колонки RediSep® Rf соответствующего размера. Чистоту конечных соединений оценивали путем инъекции небольшой аликвоты на системе Waters Acquity-H UPLC® Class, используя колонку Acquity® UPLC BEH C18 2,1x50 мм, элюирование градиентом (7 мин) ацетонитрил (от 2% до 98%) в воде (оба содержат 0,1% муравьиную кислоту).

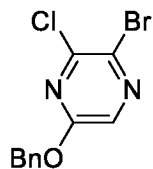
Сокращения

- 10 В настоящем документе используются сокращения и термины, которые обычно используются в области органической химии, медицинской химии, фармакологии и медицины и хорошо известны практикующим специалистам в этих областях. Репрезентативные сокращения и определения представлены ниже:
- Ас представляет собой ацетил [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$];
- 15 ACN представляет собой ацетонитрил;
 Ac_2O представляет собой ангидрид уксусной кислоты;
 AcOH представляет собой уксусную кислоту;
 Ar представляет собой арил;
 BOC представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил;
- 20 $n\text{-BuLi}$ представляет собой *n*-бутиллитий;
соед. представляет собой соединение;
конц. представляет собой концентрированный;
ДХМ представляет собой дихлорметан;
DIPEA представляет собой диизопропилэтиламин;
- 25 DMAP представляет собой 4-(диметиламино)пиридин;
DME представляет собой диметоксиэтан;
ДМФ представляет собой *N,N*-диметилформамид;
ДМСО представляет собой диметилсульфоксид;
 EtOAc представляет собой этилацетат;
- 30 EtOH представляет собой этанол;
ч представляет собой час;
HATU представляет собой 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат;
HCl представляет собой соляную кислоту;
- 35 Hex представляет собой гексаны;
ВЭЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию;
ИПС представляет собой изопропанол;
ЖХМС представляет собой ВЭЖХ с масс-спектральным обнаружением;
LiHMDS представляет собой гексаметилдисилазан лития;
- 40 M представляет собой молярную концентрацию; ммоль представляет собой миллимоль;
Me представляет собой метил;
MeCN представляет собой ацетонитрил;

- MeMgBr представляет собой метилмагния бромид;
 MeMgCl представляет собой метилмагния хлорид;
 MeOH представляет собой метанол;
 MOM представляет собой метоксиметил;
 5 мин представляет собой минуту;
 N представляет собой норму;
 NBS представляет собой N-бромсукцинимид;
 NCS представляет собой N-хлорсукцинимид;
 NIS представляет собой N-йодосукцинимид;
 10 NMP представляет собой N-метилпирролидион;
 ЯМР представляет собой спектроскопию ядерного магнитного резонанса;
 PdCl₂(dppf) представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);
 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном;
 15 Pd₂(dba)₃ представляет собой трис(добензилиденацетон)дипалладий(0);
 Pd-PEPPSI™-SIPr представляет собой (1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден) (3-хлорпиридил) палладий(II) дихлорид;
 Ph представляет собой фенил;
 PIV-Cl представляет собой пивалоилхлорид, триметилацетилхлорид;
 20 Реагентный спирт представляет собой смесь 90% этанола, 5% изопропанола и 5% метанола;
 КТ представляет собой комнатную температуру;
 насыщ. представляет собой насыщенный;
 tBu представляет собой трет-бутил;
 Tf представляет собой трифторметансульфонат;
 25 ТФК представляет собой трифторуксусную кислоту;
 ТГФ представляет собой тетрагидрофуран;
 TMS представляет собой триметилсилил;
 Ts представляет собой п-толуолсульфонил;
 Xantphos представляет собой 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

30

Пример 1. Получение соединений

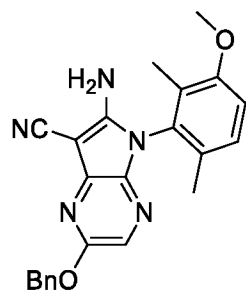


Промежуточное соединение В (5-бензилокси-2-бром-3-хлорпиразин)

- 35 Стадия 1. Нитрит натрия (40 г, 580 ммоль) порциями добавляли к раствору 5-бром-6-хлорпиразин-2-амин (110 г, 528 ммоль) в серной кислоте (770 мл) при 0°C при механическом перемешивании. Полученную густую смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем медленно выливали в 6 л холодной воды, содержащей колотый лед, поддерживая температуру ниже 30°C. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой, затем дважды сушили упариванием совместно с толуолом в вакууме с получением 5-бром-

6-хлорпиазин-2-ола (104,6 г, выход 95%) в виде твердого вещества бледно-бежевого цвета.

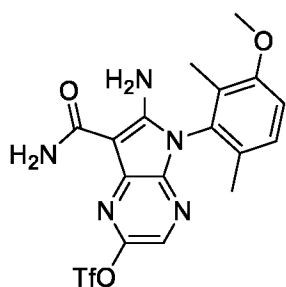
Стадия 2. Бензилбромид (48 мл, 404 ммоль) по каплям добавляли к суспензии 5-бром-6-хлорпиазин-2-ола (80 г, 382 ммоль) и карбоната серебра (216 г, 778 ммоль) в толуоле (2 л). После перемешивания в течение 3 ч суспензию фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали досуха с получением масла желтого цвета, которое растворяли в теплом EtOH. После медленного добавления воды под ультразвуком осадок собирали фильтрацией с получением 5-бензилокси-2-бром-3-хлорпиазина (85,2 г, выход 75%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,27 (с, 1H), 7,51 – 7,46 (м, 2H), 7,44 – 7,33 (м, 3H), 5,36 (с, 2H).



Промежуточное соединение С (6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрил)

Стадия 1. К раствору **промежуточного соединения В** (90 г, 300 ммоль) в толуоле (1350 мл) добавляли трет-бутоксид калия (45,0 г, 401 ммоль), 3-метокси-2,6-диметиланилин (48 г, 318 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14,4 г, 15,7 ммоль) и Xantphos (18,0 г, 31 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме и снова заполняли азотом. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 минут, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (500 мл), добавляли 200 г силикагеля и суспензию выпаривали досуха в вакууме. Остаток очищали через слой силикагеля (1 кг силикагеля), элюируя градиентом 0–15% EtOAc в гексанах, с получением 5-бензилокси-3-хлор-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пиазин-2-амин (108,4 г, выход 98%) в виде твердого вещества бледно-бежевого цвета.

Стадия 2. К раствору пропандинитрила (42,1 г, 637 ммоль) в DME (1800 мл) порциями добавляли NaN (25,0 г, 628 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 5-бензилокси-3-хлор-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пиазин-2-амин (115 г, 311 ммоль) в DME (500 мл) и Pd(PPh₃)₄ (17,7 г, 15,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме до 1 л. Медленно добавляли воду (1 л) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 18 ч механической мешалкой. Полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме. В результате растирания в ДХМ получали первую партию желаемого материала в виде твердого вещества бежевого цвета, выделенного фильтрацией. Маточный раствор концентрировали в вакууме, а остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 10–60% EtOAc в гексанах, с получением второй партии желаемого материала. Две партии объединяли с получением 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (103,1 г, выход 83%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,60 (с, 1H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 7,42 – 7,34 (м, 2H), 7,33 – 7,27 (м, 1H), 7,21 – 7,15 (м, 1H), 6,94 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,90 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,83 (с, 3H). MS: [M+1]: 400,4.

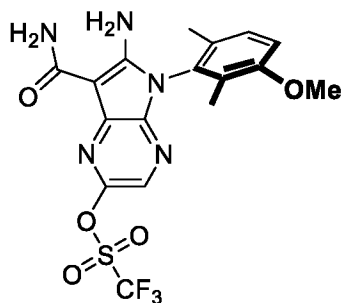


Промежуточное соединение D ([6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-
b]пиазин-2-ил] трифторметансульфонат)

Стадия 1. Раствор **промежуточного соединения C** (83 г, 208 ммоль) в серной кислоте (550 мл) перемешивали механической мешалкой в течение 18 ч. Густую смесь коричневого цвета медленно выливали в ледяную воду (2 л) на ледяной бане, поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C при перемешивании механической мешалкой. Твердое вещество бледно-желтого цвета выпадало в осадок. Полученную суспензию на ледяной бане медленно нейтрализовали до щелочного pH водным раствором гидроксида аммония (28% раствор; 850 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 40°C. Осадок собирали
10 фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме с получением 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (65,1 г, выход 96%) в виде твердого вещества бледно-бежевого цвета.

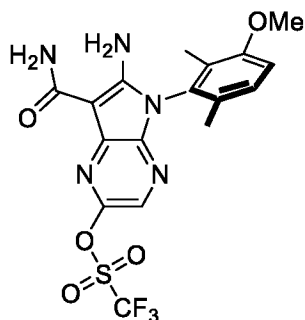
Стадия 2. К раствору 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (30,5 г, 93,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (34,9 г, 107 ммоль) в ДМФ (300 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (36,6 г, 103 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой (900 мл) и экстрагировали EtOAc (3x300 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–100% EtOAc в гексанах, с получением [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-
20 b]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (28 г, выход 65%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,75 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 6,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,37 (с, 2H), 5,49 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,84 (с, 3H). MS: [M+1]: 528,4.

В результате разделения хиральной СФХ **промежуточного соединения D** (7,0 г, 15 ммоль) (прибор: Waters Prep 100 SFC-MS; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические
25 при 25% MeOH с 75% CO₂; скорость потока: 70 мл/мин) получали **промежуточное соединение D1** и **промежуточное соединение D2**.



Промежуточное соединение D1 в результате разделения хиральной СФХ **промежуточного соединения D**.
30 Пик 1 (время удержания 4,95 мин, 99,77%): R-6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5H-

пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил трифторметансульфонат (1,93 г) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (с, 1H), 7,89 (шир. с, 2H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,28 (дт, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,80 (шир. с, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,82 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,74 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -72,83. MS: [M+1]: 460,0.

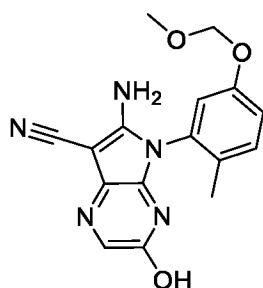


5

Промежуточное соединение D2 в результате разделения хиральной СФХ промежуточного соединения **D**.

Пик 2 (время удержания 6,44 мин, 99,01%): *S*-6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5H-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил трифторметансульфонат (1,95 г) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (с, 1H), 7,89 (шир. с, 2H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,28 (дт, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,80 (шир. с, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,82 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,74 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -72,83. MS: [M+1]: 460,0.

10



Промежуточное соединение E (6-амино-3-гидрокси-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрил)

15

Стадия 1. К раствору 5-бензилокси-2-бром-3-хлорпиазина (5,08 г, 17,0 ммоль) и 5-(метоксиметокси)-2-метиланилина (5,70 г, 34,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C по каплям добавляли трет-бутоксид калия в ТГФ (1 М, 48 мл). После перемешивания в течение 90 мин при 0°C реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–20% EtOAc в гексанах, с получением 6-бензилокси-3-бром-N-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пиазин-2-амина (1,80 г, выход 25%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

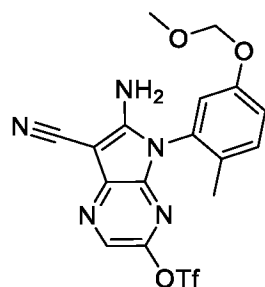
20

Стадия 2. К суспензии NaNH (631 мг, 16,5 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ТГФ (28 мл) при 0°C по каплям добавляли малонитрил (556 мг, 8,42 ммоль) в ТГФ (12 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин ледяную баню удаляли и добавляли 6-бензилокси-3-бром-N-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пиазин-2-амин (1,80 г, 4,18 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (242 мг, 209 μмоль). Полученную смесь продували азотом и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до КТ, медленно выливали в насыщенный водный NH₄Cl и затем экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в

30

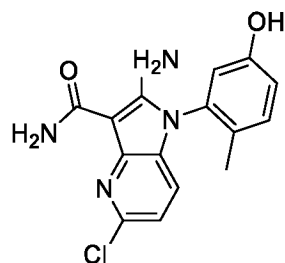
вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-3-бензилокси-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (1,63 г, выход 94%) в виде твердого вещества светло-рыжего цвета.

Стадия 3. Смесь 6-амино-3-бензилокси-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (1,39 г, 3,35 ммоль) и палладия на угле (350 мг, 0,329 ммоль, 10% масс./масс.) продували азотом и добавляли MeOH (40 мл). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 2 ч, затем продували азотом, фильтровали через слой целита с помощью ДХМ и MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем сушили с получением 6-амино-3-гидрокси-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (1,12 г, 100%) в виде твердого вещества охры. MS: [M+1]: 326,1.



Промежуточное соединение F ([6-амино-7-циано-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-b]пиазин-3-ил] трифторметансульфонат)

Стадия 1. К раствору 6-амино-3-гидрокси-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (1,12 г, 3,44 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (1,49 г, 4,17 ммоль) в ТГФ (45 мл) добавляли Et₃N (1,23 г, 12,2 ммоль, 1,70 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, с получением [6-амино-7-циано-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[2,3-b]пиазин-3-ил] трифторметансульфоната (1,72 г, 100%) в виде твердого вещества темно-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,13 (шир. с, 2H), 7,41 (дд, J = 8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,90 (с, 3H). MS: [M+1]: 458,0.



Промежуточное соединение G (2-амино-5-хлор-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид)

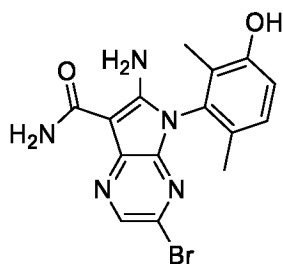
Стадия 1. К раствору пропандинитрила (11,8 г, 179 ммоль) в DME (200 мл) при 0°C порциями добавляли NaNH (7,0 г, 175,00 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Затем добавляли 3-бром-2,6-дихлорпиридин (20 г, 88,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, нейтрализовали 1M HCl, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х).

Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ несколькими партиями. Желаемые фракции объединяли и концентрировали досуха с получением 2-(3-бром-6-хлор-2-пиридил)пропандинитрила (8,0 г, выход 35%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. К раствору 2-(3-бром-6-хлор-2-пиридил)пропандинитрила (5 г, 19,5 ммоль) в ДМФ (75 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,75 г, 1,91 ммоль), 5-(метоксиметокси)-2-метиланилин (3,6 г, 21,53 ммоль), Cs_2CO_3 (12,7 г) и Xantphos (1,12 г, 1,94 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме и снова заполняли азотом 3 раза. Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 8 ч, затем охлаждали до КТ. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 10–60% EtOAc в гексанах. Желаемые фракции концентрировали досуха, а остаток растирали с ДХМ с получением 2-амино-5-хлор-1-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (2,2 г, выход 33%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 3. К суспензии 2-амино-5-хлор-1-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (2,20 г, 6,42 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли хлорид водорода 4М в диоксане (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением соли HCl 2-амино-5-хлор-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (2,10 г, выход 98%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 4. Раствор 2-амино-5-хлор-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (2,3 г, 7,70 ммоль) в конц. серной кислоте (25 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем его разбавляли колотым льдом, подщелачивали конц. водным аммиаком до pH 8. Суспензию фильтровали. Осадок промывали водой, сушили в вакууме с получением смеси грязно-белого цвета, в основном содержащей 2-амино-5-хлор-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид (2 г, выход 82%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,16 (м, 3H), 6,98 – 6,91 (м, 2H), 6,87 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 1,81 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 317,1.



Промежуточное соединение Н (6-амино-3-бром-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. Пропандинитрил (26,6 г, 403 ммоль) по каплям добавляли при интенсивном перемешивании к суспензии NaNH , 60% дисперсия в минеральном масле (16 г, 418 ммоль), в DME (600 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли 2,3-дихлорпиазин (30 г, 201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. DME выпаривали в вакууме, а полученный остаток обрабатывали холодным водным раствором HCl 1 М с получением продукта желтого цвета, который выделяли путем фильтрации, промывали водой и минимальным

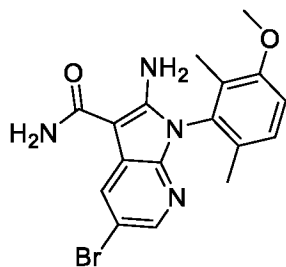
количеством этанола с получением 2-(3-хлорпиазин-2-ил)пропандинитрила (34,2 г, выход 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. Микроволновой сосуд, содержащий 2-(3-хлорпиазин-2-ил)пропандинитрил (1,00 г, 5,60 ммоль), 3-метокси-2,6-диметиланилин (2,54 г, 16,8 ммоль) и NMP (10 мл), закрывали крышкой, перемешивали при 150°C в течение 1 ч, затем при 200°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в насыщенный водный NaHCO₃ и разбавляли водой и EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита, а слои разделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, адсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток снова очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–20% MeOH в ДХМ. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (346 мг, выход 21%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Стадия 3. К раствору 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (600 мг, 2,05 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NBS (436 мг, 2,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разбавляли водой, перемешивали в течение 20 мин, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме. В результате очистки хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, получали 6-амино-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрил (350 мг, выход 46%).

Стадия 4. К раствору 6-амино-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (350 мг, 940 μмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли H₂SO₄ (1,88 ммоль, 1 мл). Смесь перемешивали в течение 60 мин, гасили колотым льдом и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, используя градиент 0–20% MeOH в ДХМ, с получением 6-амино-2-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (300 мг, выход 82%).

Стадия 5. К раствору 6-амино-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (300 мг, 769 μмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли раствор BBr₃ в ДХМ (1 М, 2,31 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением неочищенной смеси 6-амино-3-бром-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (263 мг, выход 91%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 – 7,06 (м, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). MS: [M+1]: 378,3.



Промежуточное соединение I (2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-карбоксамид)

Стадия 1. К раствору 2,3-дибром-5-нитропиридина (20 г, 63,85 ммоль) в NMP (120 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (11,08 г, 103,4 ммоль, 12 мл), 3-метокси-2,6-диметиланилин (14 г, 95,23 ммоль). Смесь

нагревали до 130°C в течение ночи. После охлаждения до КТ ее по каплям разбавляли водой, перемешивали при КТ в течение 20 мин, фильтровали. Твердое вещество промывали водой, сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью 2 x 330 г силикагеля, элюируя градиентом 10–30% EtOAc в гептане, с получением 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-нитропиридин-2-амин (12 г, выход 53%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. К раствору пропандинитрила (4,4 г, 66,6 ммоль, 4,19 мл) в DME (120 мл) порциями добавляли NaN (2,90 г, 66,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-нитропиридин-2-амин (11,6 г, 32,9 ммоль) и PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1,34 г, 1,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–60% EtOAc в гексанах, с получением 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-нитропирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (11 г, выход 99%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. К раствору 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-нитропирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (1,130 г, 3,35 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Et₃N (3,37 ммоль, 470 мкл), DMAP (45 мг, 368 мкмоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (1,47 г, 6,73 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли этилендиамин (500 мкл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–60% EtOAc, с получением трет-бутил N-[3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-нитропирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (1,27 г, выход 87%).

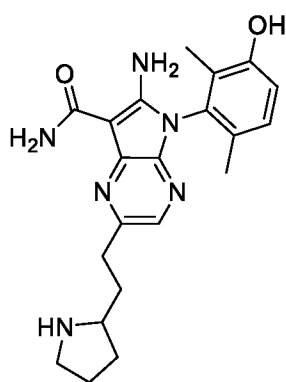
Стадия 4. К раствору трет-бутил N-[3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-нитропирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (2,94 г, 6,72 ммоль) в ДХМ (30 мл) и MeOH (30 мл) добавляли палладий на угле (10% масс./масс., 400 мг, 376 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч в 1 атм. H₂. Суспензию фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[5-амино-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (2,7 г, выход 99%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5. К раствору трет-бутил N-[5-амино-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (15,1 г, 37,1 ммоль) в смеси ДМФ (60 мл) и ацетонитрила (80 мл) добавляли трет-бутилнитрит (5,72 г, 55,5 ммоль, 6,6 мл) с последующим добавлением бромида меди(II) (10 г, 44,8 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 мин, затем ее разбавляли водой, обрабатывали аммиаком, экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием 3 X 330 силикагелевой колонки, элюируя градиентом 0–5% EtOAc в ДХМ, с получением трет-бутил N-[5-бром-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (9,67 г, выход 55%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS: 471,2 (M+H)⁺. Следующий побочный продукт был также выделен в ходе очистки: трет-бутил (3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)карбамат (350 мг, выход 2%).

Стадия 6. К раствору трет-бутил N-[5-бром-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (1,05 г, 2,23 ммоль) в EtOH (15 мл) при 80°C добавляли водный раствор HCl (6 M, 6 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем концентрировали досуха, выпаривали совместно с MeOH,

обрабатывали Et₃N, а затем концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией на картридже C18, элюируя CH₃CN/водой/0,1% муравьиной кислотой, с получением 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила (515 мг, выход 60%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

- 5 Стадия 7. К раствору 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила (580 мг, 1,56 ммоль) в смеси EtOH (6 мл) и воды (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (500 мг, 11,9 ммоль) и H₂O₂ (27% масс./масс. водн. раствор, 21,02 ммоль, 650 мкл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 мин, охлаждали до КТ, разбавляли водой и фильтровали. Твердое вещество промывали водой, сушили в вакууме с получением 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида (600 мг, выход 99%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,20 (дт, J = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 2H), 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,75 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 469,1.



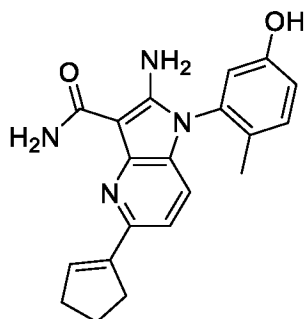
- 15 **Соединение 2** (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-(2-(пирролидин-2-ил)этил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида)

- Стадия 1. К раствору **промежуточного соединения D** (0,25 г, 0,55 ммоль) в ДМФ добавляли *трет*-бутил 2-этинилпирролидин-1-карбоксилат (0,213 г, 1,08 ммоль) и Et₃N (234 мкл, 1,66 ммоль). Азот барботировали через реакционную смесь в течение 10 мин. Затем добавляли CuI (10 мг, 0,054 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (20 мг, 0,027 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли холодной водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 60% EtOAc в гексанах, с получением *трет*-бутил 2-((6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)этил)пирролидин-1-карбоксилата (0,27 г, выход 83%) в виде твердого вещества желтого цвета.

- Стадия 2. К раствору *трет*-бутил 2-((6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)этил)пирролидин-1-карбоксилата (0,13 г, 0,55 ммоль) в метаноле добавляли палладий на угле (10% масс./масс., 50% влаги). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 30% EtOAc в гексанах, с получением *трет*-бутил 2-(2-(6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)этил)пирролидин-1-карбоксилата (0,105 г, выход 49%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

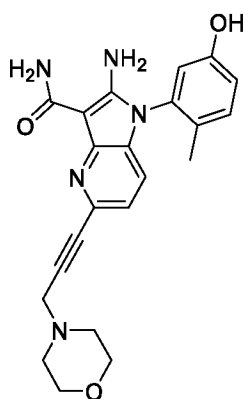
Стадия 3. Для снятия защиты О-Ме с помощью BBr₃ в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением

6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-(2-(пирролидин-2-ил)этил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-карбоксамида (2,7 мг, выход 3,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,79 (bs, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,83 (с, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,46 (с, 1H). MS: $[\text{M}+1]$: 395,5.



Соединение 6 (2-амино-5-(циклопентен-1-ил)-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида)

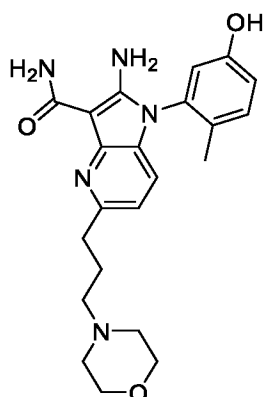
К раствору **промежуточного соединения G** (33 мг, 104 мкмоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли 2-(циклопентен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (40 мг, 206 мкмоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8 мг, 10 мкмоль) и водный Na_2CO_3 (2 М, 200 мкл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-5-(циклопентен-1-ил)-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида (5 мг, выход 14%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,25 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,91 (с, 2H), 6,88 (дд, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,41 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 2,72 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,78 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 349,1.



Соединение 16 (2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(3-морфолинопроп-1-инил)пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида)

Раствор 4-проп-2-инилморфолина (40 мг, 0,32 ммоль), **промежуточного соединения G** (50 мг, 0,16 ммоль), йодида меди (I) (3 мг, 16 мкмоль), Na_2CO_3 (70 мг, 0,66 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (9 мг, 31 мкмоль) и PdCl_2 (3 мг, 17 мкмоль) в ДМФ (2 мл) дегазировали в вакууме и снова заполняли азотом. Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN /водой/10 mM гидрокарбоната аммония (pH 10). Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(3-морфолинопроп-1-инил)пирроло[3,2-б]пиридин-3-карбоксамида (22 мг, выход 35%) в виде твердого вещества грязно-белого

цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,76 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,38 – 7,16 (м, 1H), 7,06 (с, 3H), 6,98 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J = 8,4, 2,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,52 – 2,47 (м, 4H), 1,77 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 406,2.

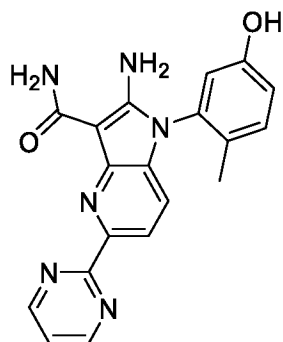


5

Соединение 18 (2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(3-морфолинопропил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамид)

К раствору 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(3-морфолинопроп-1-инил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамида (20 мг, 49 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли палладий на угле (10% масс./масс., 6 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 30 мин. Полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(3-морфолинопропил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамида (17,8 мг, выход 88%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,74 bs, 1H), 8,01 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J = 8,3, 0,8$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,90 – 6,81 (м, 3H), 6,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,51 (м, 4H), 2,77 – 2,58 (м, 2H), 2,28 (м, 6H), 1,91 – 1,78 (м, 2H), 1,77 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 410,2.

15

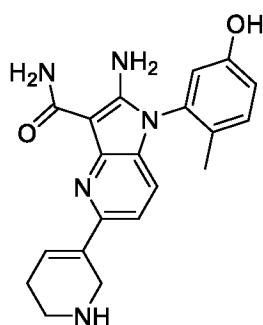


Соединение 23 (2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-пиримидин-2-ил-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамид)

К раствору промежуточного соединения **G** (50 мг, 0,158 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли трибутил(пиримидин-2-ил)станнан (73 мг, 0,199 ммоль, 60 мкл), CuI (3 мг, 16 мкмоль), LiCl (7 мг, 165 мкмоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12 мг, 16 мкмоль). Смесь дегазировали в вакууме и снова заполняли азотом три раза, затем перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-пиримидин-2-ил-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамида (8 мг, выход 14%) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,79 (с, 1H), 8,90 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,32 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 7,02 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 1H),

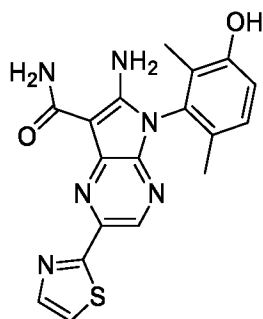
25

6,72 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 1,82 (с, 3H). MS: $[M+1]$: 361,2.



Соединение 27 (соль HCl 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамида)

К раствору трет-бутил 5-[2-амино-3-карбамоил-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (75 мг, 0,162 ммоль, полученного аналогично соединению 6) в MeOH (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в воде и CH₃CN, затем лиофилизировали с получением соли HCl 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксамида (64 мг, выход 99%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (с, 1H), 9,20 (с, 2H), 8,01 – 7,41 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 8,4$, Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,02 (с, 3H), 6,92 – 6,82 (м, 2H), 6,72 – 6,61 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 1,77 (с, 3H). MS: $[M+1]$: 464,2.

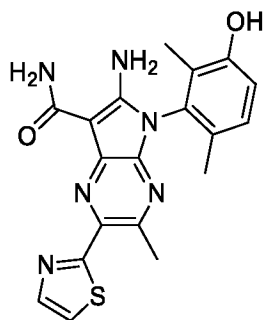


Соединение 28 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида)

Стадия 1. Смесь трибутил(тиазол-2-ил)станнана (345 мг, 0,922 ммоль, 290 мкл), промежуточного соединения D (210 мг, 0,457 ммоль), CuI (11 мг, 58 мкмоль), LiCl (40 мг, 0,943 ммоль), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (35 мг, 45 мкмоль) в ДМФ (3 мл) дегазировали в вакууме, затем снова заполняли азотом. Конечную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (136 мг, выход 75%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. Для снятия защиты OMe с помощью ВВг₃ аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (23 мг, 58 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (10 мг, выход 45%) в виде твердого

вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 381,2.



Соединение 31 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. К раствору 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила, **промежуточное соединение С** (4 г, 10 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли NBS (4 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой и, наконец, перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме, затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–80% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-2-бензилокси-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (3,86 г, выход 81%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. К раствору 6-амино-2-бензилокси-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (650 мг, 1,36 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80 мг, 69 мкмоль), K_2CO_3 (800 мг, 5,79 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме и затем снова заполняли азотом три раза. Затем добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (712 мг, 2,84 ммоль, 0,8 мл) и конечную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc , промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–45% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (300 мг, выход 53%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

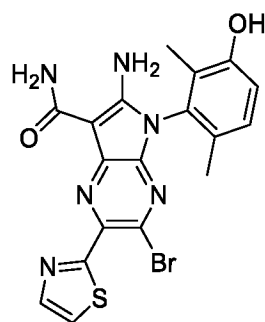
Стадия 3. Для гидролиза нитрила с помощью серной кислоты аналогичную процедуру, используемую для **соединения 164**, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (260 мг, 0,629 ммоль) с получением 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (205 мг, выход 96%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 4. К раствору 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (206 мг, 0,603 ммоль) и Cs_2CO_3 (390 мг, 1,20 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (235 мг, 0,658 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (4х). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–70% EtOAc в гексанах, с получением [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (160 мг, выход 56%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5. Смесь трибутил(тиазол-2-ил)станнана (83 мг, 0,223 ммоль, 70 мкл), [6-амино-7-карбамоил-

5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (50 мг, 0,106 ммоль), CuI (3 мг, 16 мкмоль), LiCl (7 мг, 0,165 ммоль), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (8 мг, 11 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) дегазировали в вакууме, затем снова заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (22 мг, выход 51%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

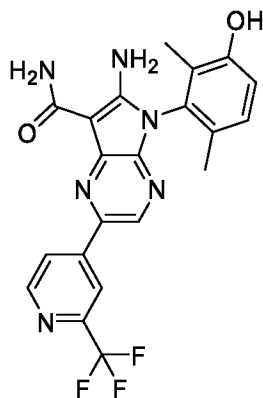
Стадия 6. Для снятия защиты ОМе с помощью ВВг₃ аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (22 мг, 53 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-метил-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (5 мг, выход 24%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,64 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: [M+1]: 395,2.



Соединение 33 (6-амино-3-бром-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида)

Стадия 1. К раствору 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (соединение 28, 60 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли NBS (30 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч, разбавляли водой, обрабатывали 20% водным Na₂S₂O₃, экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-3-бром-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (45 мг, выход 63%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

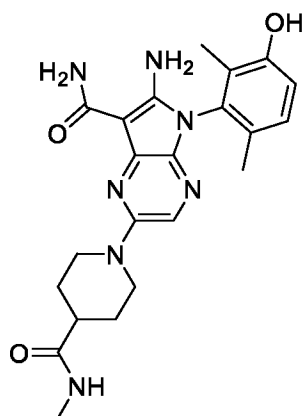
Стадия 2. Для снятия защиты ОМе с помощью ВВг₃ аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (35 мг, 74 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-3-бром-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (10 мг, выход 29%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,71 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,19 – 7,00 (м, 2H), 6,94 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,71 (с, 3H). MS: [M+1]: 460,2.



Соединение 35 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирроло[2,3-
b]пирозин-7-карбоксамид)

5 Стадия 1. К раствору **промежуточного соединения D** (50 мг, 0,109 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8 мг, 10 мкмоль). [2-(трифторметил)-4-пиридил]бороновую кислоту (40 мг, 0,209 ммоль) и водный Na_2CO_3 (2 М, 200 мкл). Смесь дегазировали в вакууме и снова заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали 100°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ, разбавляли водой и затем
10 фильтровали. Твердое вещество промывали водой, сушили в вакууме и, наконец, очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирроло[2,3-b]пирозин-7-карбоксамида (36 мг, выход 72%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. (**Общая процедура снятия защиты OMe с помощью VBr_3**) К раствору 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирроло[2,3-b]пирозин-7-карбоксамида (36 мг, 79 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли VBr_3 (1 М в ДХМ, 230 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и снова концентрировали досуха. Затем его
15 растворяли в MeOH , добавляли Et_3N (100 мкл) и смесь снова концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирроло[2,3-b]пирозин-7-карбоксамида (16 мг, выход 46%) в виде твердого вещества грязно-белого
20 цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,41 (м, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 443,2.



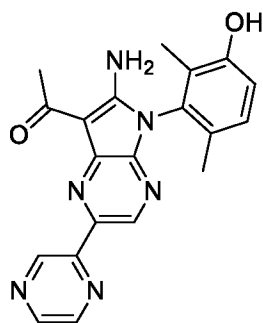
25 **Соединение 46** (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[4-(метилкарбамоил)-

1-

пиперидил]пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид)

Стадия 1. К раствору **промежуточного соединения D** (50 мг, 0,109 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли N-метилпиперидин-4-карбоксамид (80 мг, 0,563 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч в герметичном сосуде, затем охлаждали до КТ и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[4-(метилкарбамоил)-1-пиперидил]пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (14 мг, выход 28%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. Для снятия защиты ОМе с помощью VBr_3 аналогичную процедуру, используемую для **соединения 35**, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (15 мг, 32 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[4-(метилкарбамоил)-1-пиперидил]пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (10 мг, выход 69%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,51 (с, 1H), 7,72 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,14 – 6,96 (м, 4H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 2,85 – 2,68 (м, 2H), 2,53 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,35 – 2,20 (м, 1H), 1,74 (м, 5H), 1,65 (с, 3H), 1,64 – 1,50 (м, 2H). MS: $[\text{M}+1]$: 438,2.



Соединение 97 (1-[6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-пиразин-2-ил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]этенон)

Стадия 1. К раствору **промежуточного соединения C** (2,5 г, 6,26 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор MeMgBr в ТГФ (3 М, 6,50 мл) при 0°C. Смесь нагревали и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество раствора MeMgBr в ТГФ (3 М, 4,00 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 5 ч. Полученную смесь гасили насыщ. водным NH_4Cl , разбавляли водой, экстрагировали EtOAc . Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагелевой колонке, элюируя градиентом 0–30% EtOAc в гексанах, с получением 1-[6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]этанона (120 мг, выход 5%).

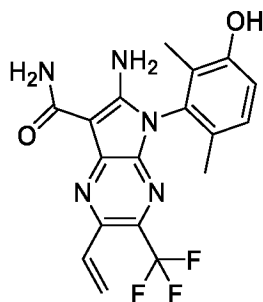
Стадия 2. К раствору 1-[6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]этанона (100 мг, 0,240 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (500 мкл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-[6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]этанона (43 мг, выход 55%).

Стадия 3. К смеси 1-[6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]этанона (43 мг, 0,132 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0,153 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (52 мг, 0,146 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–70% EtOAc в гексанах, с получением [7-ацетил-6-амино-5-(3-метокси-2,6-

диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (46 мг, выход 76%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 4. К раствору [7-ацетил-6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (46 мг, 0,100 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли LiCl (9 мг, 0,212 ммоль), трибутил(пиазин-2-ил)станнан (74 мг, 0,200 ммоль) и PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (7 мг, 9,6 мкмоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-[6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-пиазин-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил]этанона (38 мг, выход 97%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5. Для снятия защиты ОМе с помощью BBr₃ аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (38 мг, 98 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-[6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-пиазин-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил]этанона (18 мг, выход 49%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 9,62 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,69 – 8,62 (м, 2H), 8,13 (с, 2H), 7,07 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: [M+1]: 375.



Соединение 102 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)-2-винил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. К раствору промежуточного соединения С (800 мг, 2,00 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NIS (450 мг, 2,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли водой и перемешивали в течение 20 мин. Полученный осадок собирали фильтрацией, а затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–60% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-2-бензилокси-3-йод-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (820 мг, выход 78%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. К раствору 6-амино-2-бензилокси-3-йод-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (745 мг, 1,42 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (1,10-фенантролин)трифторметил)медь(I) (900 мг, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–60% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (300 мг, выход 45%).

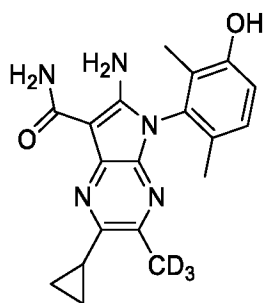
Стадия 3. Раствор 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (300 мг, 0,642 ммоль) в серной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 5 ч, выливали в колотый лед, нейтрализовали раствором аммиака и полученный осадок фильтровали. Осадок промывали водой, сушили в вакууме с получением 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (232 мг, выход 91%) в

виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4. К раствору 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (232 мг, 0,587 ммоль) и Cs_2CO_3 (200 мг, 0,615 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (210 мг, 0,588 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой и перемешивали в течение 20 мин. Полученный осадок фильтровали, промывали водой, сушили в вакууме. В результате дополнительной очистки хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–100% EtOAc в гексанах, получали [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил] трифторметансульфонат (190 мг, выход 61%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5. К раствору [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил] трифторметансульфоната (90 мг, 0,171 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14 мг, 17 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (30 мг, 0,195 ммоль) и водный Na_2CO_3 (2М, 100 мкл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)-2-винил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (10 мг, выход 14%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 6. Для снятия защиты OMe с помощью VBt_3 аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (10 мг, 25 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-(трифторметил)-2-винил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (3 мг, выход 31%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,10 – 6,89 (м, 3H), 6,50 (м, 1H), 5,60 (м, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,68 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 392,2.



Соединение 110 (6-амино-2-циклопропил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида)

Стадия 1. К суспензии магниевой стружки (140 мг, 5,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли йод (13 мг, 52 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли CD_3I (5,14 ммоль, 320 мкл) и смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота с получением суспензии грязно-белого цвета. К смеси по каплям добавляли ZnCl_2 (0,5 М в ТГФ, 10,5 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли 6-амино-2-бензилокси-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрил (500 мг, 1,05 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (120 мг, 0,103 ммоль). Конечную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакцию гасили HCl 1М, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–60% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-

(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила (328 мг, выход 75%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

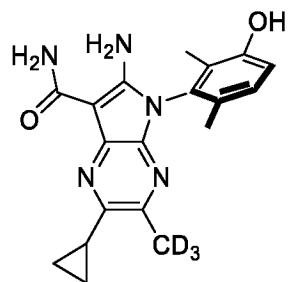
Стадия 2. Смесь 6-амино-2-бензилокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила (328 мг, 0,788 ммоль) в H_2SO_4 (2 мл) перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 0°C , затем нейтрализовали до pH 7 с помощью концентрированного водного аммиака. Полученную смесь лиофилизировали, а остаток растирали с водой и фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (220 мг, выход 81%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 3. К раствору 6-амино-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (232 мг, 0,674 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (320 мг, 0,982 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (360 мг, 1,01 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–100% EtOAc в гексанах, с получением [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил] трифторметансульфоната (200 мг, выход 62%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 4. К раствору [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил] трифторметансульфоната (200 мг, 0,420 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли хлорид лития (36 мг, 0,849 ммоль) и трибутил(циклопропил)станнан (275 мг, 0,831 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-циклопропил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (80 мг, выход 52%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

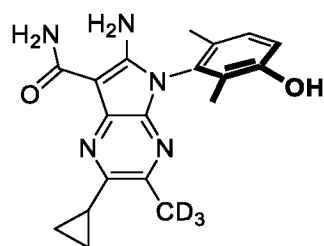
Стадия 5. Для снятия защиты OMe с помощью BBr_3 аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (35 мг, 95 мкмоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-циклопропил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтериометил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (20 мг, выход 59%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 – 6,98 (м, 4H), 6,89 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,84 – 1,68 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,04 – 0,81 (м, 4H). MS: $[\text{M}+1]$: 356,2.

В результате разделения хиральной СФХ соединения 110 (20 мг, 0,056 ммоль) (прибор: Waters Prep 15 SFC-MS; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 10 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 55% MeOH с 45% CO_2 ; скорость потока: 10 мл/мин) получали соединение 111 и соединение 112.



Соединение 111 в результате разделения хиральной СФХ соединения 110. Пик 1 (время удержания 5,33 мин,

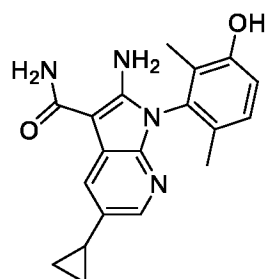
99,95%): *S*-6-амино-2-циклопропил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (7,8 мг) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,49 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 – 6,98 (м, 4H), 6,89 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,84 – 1,68 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,04 – 0,81 (м, 4H). MS: [M+1]: 356,2.



5

Соединение 112 в результате разделения хиральной СФХ соединения 110. Пик 2 (время удержания 6,00 мин, 99,78%): *R*-6-амино-2-циклопропил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (5,3 мг) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,49 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 – 6,98 (м, 4H), 6,89 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,84 – 1,68 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,04 – 0,81 (м, 4H). MS: [M+1]: 356,2.

10



Соединение 116 (2-амино-5-циклопропил-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид)

15

Стадия 1. К раствору трет-бутил N-[5-бром-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]карбамата (описан в синтезе **промежуточного соединения I**) (110 мг, 0,233 ммоль) в воде (0,5 мл) и диоксане (2 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (41 мг, 0,477 ммоль), Cs₂CO₃ (270 мг, 0,829 ммоль), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (18 мг, 22 мкмоль) в герметичном сосуде. Смесь дегазировали и снова

20

заполняли азотом 3 раза. Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–60% EtOAc в гексанах, с получением 2-амино-5-циклопропил-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила (63 мг, выход 81%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

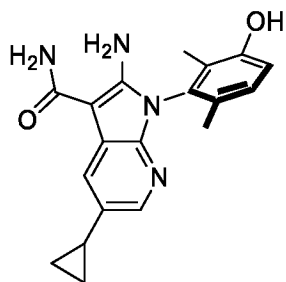
Стадия 2. К раствору 2-амино-5-циклопропил-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила (73 мг, 0,220 ммоль) в EtOH (1,5 мл) и воде (300 мкл) добавляли LiOH·H₂O (50 мг, 1,19 ммоль) и H₂O₂ (700 мкл, 27% масс./масс. водн. раствор). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 мин, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 20–60% EtOAc в гексанах, с получением 2-амино-5-циклопропил-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид (22 мг, выход 29%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

30

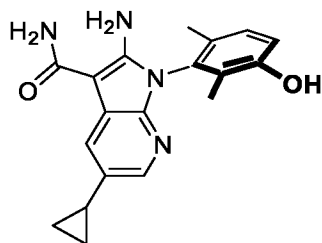
Стадия 3. Для снятия защиты OMe с помощью BBr₃ аналогичную процедуру, используемую для **соединения 35**, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (22 мг, 63 мкмоль) с получением остатка,

который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-5-циклопропил-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида (15 мг, выход 71%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,43 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (м, 3H), 6,69 (с, 2H), 1,88 м, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 0,86 (м, 2H), 0,81 – 0,68 (м, 2H). MS: [M+1]: 337,2.

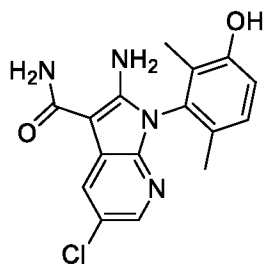
В результате разделения хиральной СФХ соединения 116 (410 мг, 1,22 ммоль) (прибор: Waters Prep 100 SFC-MS; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 50% ACN/EtOH 1:1 с 50% CO₂; скорость потока: 70 мл/мин) получали соединение 117 и соединение 118.



Соединение 117 в результате разделения хиральной СФХ соединения 116. Пик 1 (время удержания 5,60 мин, 99,83%): *S*-2-амино-5-циклопропил-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида (130 мг) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,08 – 7,92 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,86 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 0,96 (м, 2H), 0,68 (м, 2H). MS: [M+1]: 337,2.



Соединение 118 в результате разделения хиральной СФХ соединения 116. Пик 2 (время удержания 7,81 мин, 98,81%): *R*-2-амино-5-циклопропил-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида (130 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,08 – 7,92 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,86 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 0,96 (м, 2H), 0,68 (м, 2H). MS: [M+1]: 337,2.



Соединение 132 (2-амино-5-хлор-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида)

Стадия 1. К раствору 3-метокси-2,6-диметиланилина (3,61 г, 23,9 ммоль) и 3-бром-5-хлор-2-фторпиридина (5,02 г, 23,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли раствор LiHMDS в ТГФ (1 М, 48 мл) в

течение 18 мин. Наблюдали образование экзотермы при 16°C. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–20% EtOAc в гептане. Фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 3-бром-5-хлор-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пиридин-2-амин (6,58 г, выход 81%) в виде твердого вещества персикового цвета.

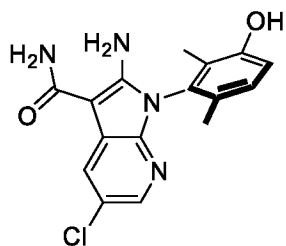
Стадия 2. К суспензии NaNH (1,08 г, 24,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в DME (60 мл) по каплям добавляли пропандинитрил (1,62 г, 24,6 ммоль) в DME (15 мл). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 3-бром-5-хлор-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пиридин-2-амин (4,00 г, 11,7 ммоль) в DME (15 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,08 г, 1,32 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, барботируя его через раствор, затем перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и по каплям добавляли ледяную воду (250 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество сушили на воздухе, затем выпаривали совместно с толуолом (2х), сушили в вакууме с получением 4,67 г неочищенного продукта. Очистка хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гептане. Фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 2-амино-5-хлор-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (3,27 г, выход 85%) в виде кристаллического твердого вещества цвета слоновой кости.

Стадия 3. К суспензии 2-амино-5-хлор-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (7,50 г, 23,0 ммоль) в воде (60 мл) и реагентом спирте (180 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 98% (7,22 г, 172 ммоль) и H_2O_2 (27% масс./масс. водн. раствор, 9,8 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до КТ. По каплям добавляли воду (500 мл) и твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили на воздухе. Фильтрат разбавляли водой и получали вторую партию твердого вещества. Наконец, фильтрат экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, затем сушили в вакууме с получением третьей партии неочищенного продукта. Объединенный неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 50–100% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали, сушили в вакууме с получением 2-амино-5-хлор-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксиамида (3,90 г, выход 49%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Альтернативно, гидролиз нитрила можно выполнять в условиях H_2SO_4 (используя аналогичную процедуру, используемую для соединения 164) с получением 2-амино-5-хлор-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксиамида с количественным выходом.

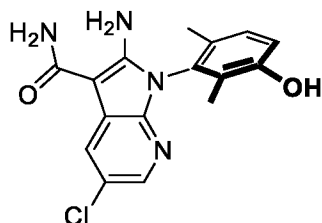
Стадия 4. Для снятия защиты OMe с помощью BBr_3 аналогичную процедуру, используемую для соединения 35, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (3,90 г, 11,3 ммоль) с получением остатка, который выпаривали совместно с MeOH (4х), сушили в вакууме, растирали с насыщенным водным NaHCO_3 и фильтровали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0–20% MeOH в CH_2Cl_2 , с получением 2-амино-5-хлор-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксиамида (3,54 г, выход 95%) в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 7,06 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 331,1.

В результате разделения хиральной СФХ соединения 132 (3,54 г, 10,7 ммоль) (прибор: Waters Prep 100 SFC-MS; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 45%

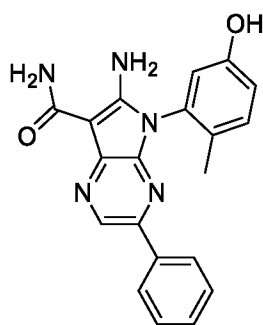
ACN/EtOH 1:1 с 55% CO₂; скорость потока: 70 мл/мин) получали **соединение 133** и **соединение 134**.



Соединение 133 в результате разделения хиральной СФХ **соединения 132**. Пик 1 (время удержания 5,37 мин, 99,70%): *S*-2-амино-5-хлор-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид (1,26 г) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,54 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 7,06 (дт, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 1,74 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 331,1.



Соединение 134 в результате разделения хиральной СФХ **соединения 132**. Пик 2 (время удержания 7,79 мин, 99,19%): *R*-2-амино-5-хлор-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид (1,26 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,54 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 7,06 (дт, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (шир. с, 2H), 1,74 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 331,1.

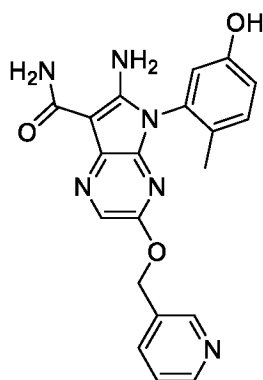


Соединение 150 (6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-фенил-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид)

Стадия 1. **Промежуточное соединение F** (101 мг, 0,236 ммоль), фенилбороновая кислота (29 мг, 0,24 ммоль). Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,026 ммоль) и безводный трехосновный фосфат калия (176 мг, 0,829 ммоль) загружали в микроволновой сосуд, который продували азотом, затем добавляли диоксан (2 мл), флакон закрывали крышкой и помещали в тепловой блок, нагретый до 90°C. Через 90 мин реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-5-(5-метокси-2-метилфенил)-3-фенил-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбонитрила (30 мг, выход 36%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

Стадия 2. Для гидролиза нитрила с помощью серной кислоты аналогичную процедуру, используемую для соединения 164, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (28 мг, 0,079 ммоль) с получением 6-амино-5-(5-метокси-2-метилфенил)-3-фенил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (20 мг, выход 68%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

5 Стадия 3. Для снятия защиты OMe с помощью BBr_3 в результате аналогичной процедуры, используемой для соединения 35, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-фенил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (11 мг, выход 57%) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,71 (шир. с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,92 – 7,76 (м, 2H), 7,49 (шир. с, 2H), 7,45 – 7,37 (м, 3H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 7,26 (шир. с, 1H), 6,92 (дд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 1,89 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 360,2.



Соединение 153 (6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-(3-пиридилметокси)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида)

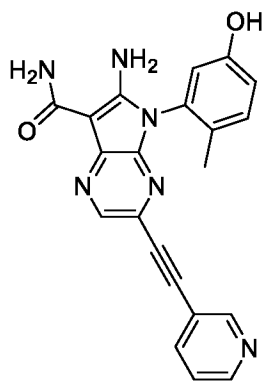
15 Стадия 1. К смеси промежуточного соединения Е (51 мг, 0,16 ммоль), 3-пиридилметанола (41 мг, 0,38 ммоль) и трифенилфосфина (62 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (47 мкл, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли дополнительный трифенилфосфин (62 мг, 0,24 ммоль), 3-пиридилметанол (41 мг, 0,38 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (47 мкл, 0,24 ммоль), смесь перемешивали в течение дополнительных 2,5 ч и концентрировали досуха.

20 Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-3-(3-пиридилметокси)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила (115 мг) в виде неочищенной смолы янтарного цвета (содержащей оксид трифенилфосфина), которую переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 2. К раствору 6-амино-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-3-(3-пиридилметокси)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила (65,0 мг, 0,156 ммоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1,50 мл). После перемешивания в течение 75 мин реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме. Предположительную соль бис- HCl неочищенного 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-(3-пиридилметокси)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

30 Стадия 3. К раствору неочищенного 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-(3-пиридилметокси)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила (70 мг, 0,156 ммоль, предположительно соль бис- HCl) в MeOH (1,0 мл) добавляли водный раствор NaOH (4 М, 1,0 мл). Реакционную смесь переносили в предварительно нагретый тепловой блок при 90°C и перемешивали в течение 18 ч. После охлаждения до КТ смесь нейтрализовали 3N HCl и разбавляли водой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, затем

сушили на воздухе. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получали 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-(3-пиридилметокси)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (4 мг, выход 7%) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,68 (шир. с, 1H), 8,48 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,42 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (дт, J = 7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (ддд, J = 7,9, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 1H), 7,04 (шир. с, 1H), 7,00 (шир. с, 2H), 6,87 (дд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H). MS: [M+1]: 391,2.



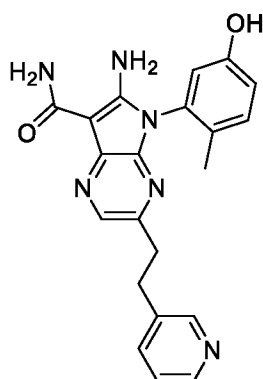
Соединение 160 (6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. В микроволновой сосуд, в который загружали **промежуточное соединение F** (251 мг, 0,549 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,056 ммоль), CuI (43 мг, 0,023 ммоль) и продували азотом, добавляли 3-этинилпиридин (72 мг, 0,698 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) с последующим добавлением Et₃N (610 мкл, 4,39 ммоль). Флакон закрывали крышкой, затем переносили в предварительно нагретый тепловой блок (120°C). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в ТГФ и адсорбировали на силикагеле. Летучие вещества выпаривали в вакууме, а остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, затем 0–20% MeOH в EtOAc, с получением 6-амино-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-3-[2-(3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (260 мг, 99%) в виде твердого вещества рыжего цвета.

Стадия 2. К суспензии 6-амино-5-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-3-[2-(3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (225 мг, 0,548 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 3 мл). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали досуха, затем сушили в вакууме с получением 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (319 мг, соль бис-HCl) в виде липкого твердого вещества рыжего цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

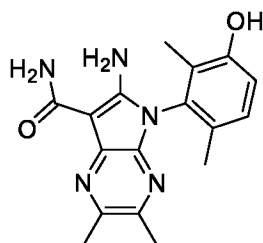
Стадия 3. Соль бис-HCl 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбонитрила (241 мг, 0,548 ммоль) перемешивали в конц. H₂SO₄ (2 мл). Через 3 дня реакционную смесь гасили колотым льдом, помещали на ледяную баню и делали щелочной (pH около 10) с помощью 1:1 NH₄OH/H₂O. Твердые вещества собирали фильтрацией и сушили на воздухе в течение ночи с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества буровато-желтого цвета (249 мг). Часть (67 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этинил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (26 мг, рассчитанный выход 46%) в виде пористого твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,77 (шир. с, 1H), 8,75 (дд, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,57 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,98 (дт, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,73 (шир. с, 2H), 7,44 (дд,

$J = 8,0, 4,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,35 (шир. д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 1,85 (с, 3H). MS: $[M+1]$: 385,3.



5 Соединение 162 (6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (102 мг, 0,265 ммоль) и палладий на угле (30 мг, 0,028 ммоль, 10% масс./масс.) перемешивали в MeOH (3 мл) в атмосфере водорода в течение ночи, фильтровали через дисковый фильтр с помощью MeOH, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(5-гидрокси-2-метилфенил)-3-[2-(3-пиридил)этил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (7 мг, выход 7%) в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,34 (дд, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 2,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,55 (ддд, $J = 7,8, 2,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,30 (шир. с, 2H), 7,28 (дд, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,23 (ддд, $J = 7,8, 4,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 1H), 6,92 (дд, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,01 – 2,93 (м, 2H), 2,92 – 2,84 (м, 2H), 1,82 (с, 3H). MS: $[M+1]$: 389,2.



Соединение 164 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. К суспензии NaH (3,54 г, 92 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли малонитрил (3,99 г, 60,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) через капельную воронку. Холодную баню убирали в конце добавления и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 45 мин при КТ. Добавляли 2,3-дихлор-5,6-диметилпиазин (5,49 г, 31,0 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,76 г, 1,52 ммоль), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,25 ч, охлаждали до КТ, выливали в 200 мл 1:1 колотого льда и 1N HCl и экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагеле с помощью ДХМ/ТГФ и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах. Смешанные фракции повторно очищали хроматографией на силикагеле, используя те же условия. Чистые фракции из обеих колонок объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 2-(3-хлор-5,6-диметилпиазин-2-ил)пропандинитрила (5,0 г, выход 78%) в

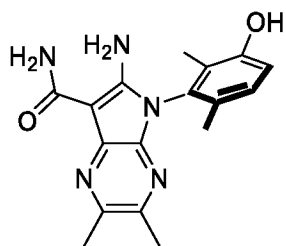
виде твердого вещества оранжевого цвета.

Стадия 2. Реакционную смесь разделяли на 3 флакона, каждый из которых содержал 1/3 от общего количества. Микроволновые сосуды загружали 2-(3-хлор-5,6-диметилпиразин-2-ил)пропандинитрилом (3,04 г, 14,7 ммоль), 3-метокси-2,6-диметиланилином (6,61 г, 43,7 ммоль), трет-бутоксидом калия (3,30 г, 29,4 ммоль) и катализатором Pd-PEPPSI™-SiPr (513 мг, 0,752 ммоль), продували азотом три раза, затем добавляли сухой NMP (30 мл), снова продували азотом, закрывали крышкой и подвергали микроволновому облучению (100°C) в течение 30 мин. Сосуды объединяли и разбавляли EtOAc, насыщенным водным NH₄Cl и водой. Слой разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гептане. Желаемые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрила (2,57 г, выход 54%) в виде твердого вещества желтого цвета.

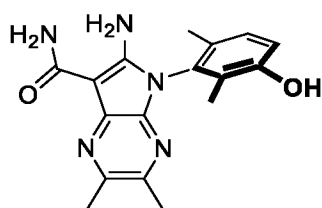
Стадия 3. (Общая процедура для гидролиза нитрила с помощью серной кислоты) 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбонитрил (7,11 г, 22,1 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (70 мл), затем перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь медленно выливали в колотый лед (500 куб. см), затем помещали на ледяную баню и нейтрализовали до pH 8–9 с помощью концентрированного NH₄OH (около 190 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 35°C. После перемешивания в течение 1 ч осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе, затем дополнительно сушили выпариванием совместно с толуолом в вакууме, затем сушили в вакууме с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (7,5 г, количественный выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4. К суспензии 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (7,50 г, 22,1 ммоль) в ДХМ (132 мл) медленно добавляли BBr₃ (66,3 ммоль, 6,4 мл). После перемешивания в течение 70 мин реакционную смесь концентрировали досуха, ресуспендировали в ДХМ и добавляли MeOH (наблюдали образование экзотермы). После концентрирования неочищенную смесь снова выпаривали совместно с ДХМ/MeOH, затем осторожно растирали с насыщенным водным NaHCO₃ (100 мл), разбавляли водой и перемешивали в течение 1,5 ч. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе, затем очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–20% MeOH в ДХМ. Смешанные фракции объединяли и повторно очищали хроматографией на силикагеле, используя те же условия. Чистый материал из обеих колонок объединяли, концентрировали, затем сушили в вакууме с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (5,3 г, выход 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (с, 1H), 7,45 (шир. с, 1H), 7,18 – 7,02 (м, 4H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,48 – 2,45 (м, 3H), 2,35 – 2,24 (м, 3H), 1,81 – 1,73 (м, 3H), 1,68 (с, 3H). MS: [M+1]: 326,4.

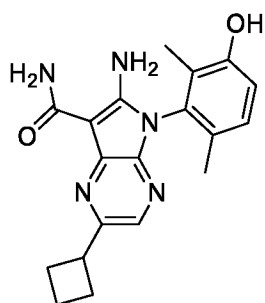
В результате разделения хиральной СФХ соединения 164 (5,40 г, 16,6 ммоль) (прибор: Waters Prep 100 SFC-MS; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 55% ACN/EtOH 1:1 с 45% CO₂; скорость потока: 70 мл/мин) получали соединение 165 и соединение 166.



Соединение 165 в результате разделения хиральной СФХ **соединения 164**. Пик 1 (время удержания 4,07 мин, 99,99%): *S*-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (1,31 г) получали в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,57 (с, 1H), 7,45 (шир. с, 1H), 7,12 (шир. с, 1H), 7,09 (шир. с, 2H), 7,06 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,68 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 327,3.



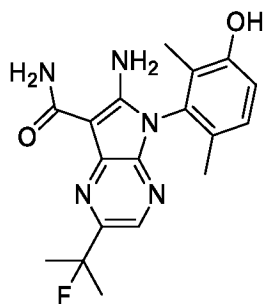
Соединение 166 в результате разделения хиральной СФХ **соединения 164**. Пик 2 (время удержания 4,81 мин, 99,83%): *R*-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (1,43 г) получали в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,57 (с, 1H), 7,45 (шир. с, 1H), 7,12 (шир. с, 1H), 7,09 (шир. с, 2H), 7,07 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,68 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 327,3.



Соединение 173 (6-амино-2-циклобутил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид)

Стадия 1. Микроволновой сосуд загружали [6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил] трифторметансульфонатом (200 мг, 0,435 $\mu\text{моль}$) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56 мг, 49 $\mu\text{моль}$), продували азотом, добавляли ТГФ (2 мл), барботировали азотом, добавляли раствор циклобутилового бромида цинка (0,5 М, 4,35 мл), барботировали азотом, закрывали крышкой и переносили в тепловой блок, предварительно нагретый до 70°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, охлаждали до КТ, гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-2-циклобутил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксиамида (110 мг, выход 69%) в виде твердого вещества белого/бежевого цвета.

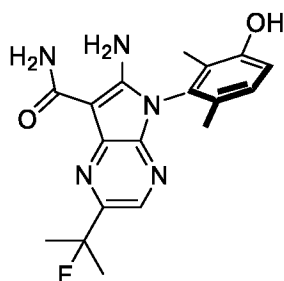
Стадия 2. Для снятия защиты ОМе с помощью VBt_3 аналогичную процедуру, используемую для соединения **35**, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (110 мг, 0,301 ммоль) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-циклобутил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (54 мг, выход 51%) в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,58 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,59 (шир. с, 1H), 7,32 (шир. с, 2H), 7,23 (шир. с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,66 (р, $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,42 – 2,17 (м, 4H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,88 (тд, $J = 8,5, 4,0$ Гц, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,68 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 352,4.



Соединение 178 (6-амино-2-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида)

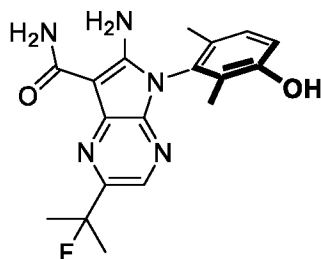
Стадия 1. К раствору 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (соединение **190**, 46,0 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (2 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор Deохо-fluor[®] (315 мг, 0,712 ммоль, 50% в ТГФ). Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (23 мг, выход 50%) в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 0,6$ Гц, 1H), 7,46 (шир. с, 2H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,26 (шир. с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,75 (д, $J = 22,4$ Гц, 6H), 1,77 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -137,78 (гепт, $J = 22,1$ Гц). MS: $[\text{M}+1]$: 358,2.

В результате разделения хиральной СФХ соединения **178** (19 мг, 0,053 ммоль) (прибор: Mettler Toledo Minigram SFC; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 10 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 45% ACN/EtOH 1:1 с 55% CO_2 ; скорость потока: 10 мл/мин) получали соединение **179** и соединение **180**.

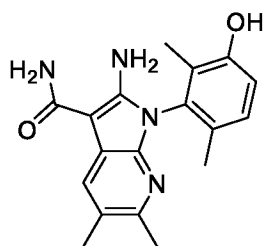


Соединение 179 в результате разделения хиральной СФХ соединения **178**. Пик 1 (время удержания 3,63 мин, 99,87%): *S*-6-амино-2-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (5 мг) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,46 (шир. с, 2H), 7,42 – 7,32 (м, 1H), 7,30 – 7,19 (м, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J =$

8,2 Гц, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,75 (д, J = 22,4 Гц, 6H), 1,69 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,75 (гепт, J = 22,1 Гц). MS: [M+1]: 358,2.



- 5 **Соединение 180** в результате разделения хиральной СФХ **соединения 178**. Пик 2 (время удержания 4,00 мин, 99,90%): *R*-6-амино-2-(1-фтор-1-метилэтил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (5 мг) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,46 (шир. с, 2H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,26 (шир. с, 1H), 7,08 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,74 (д, J = 22,4 Гц, 6H), 1,69 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,75 (гепт, J = 22,1 Гц). MS: [M+1]: 358,2.



Соединение **181** 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-карбоксамид (из способа D)

- 15 Стадия 1. Сосуд высокого давления загружали 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридином (10,11 г, 40,2 ммоль) и 3-метокси-2,6-диметиланилином (анилин A2, 9,20 г, 60,8 ммоль). Добавляли NMP (40 мл) и 2,6-диметилпиазин (8,58 г, 80,1 ммоль, 9,3 мл) и реакционную смесь нагревали до 130°C (баня из гранул) в течение 5 дней, пока не достигали удовлетворительного превращения в соответствии с оценкой УЭЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали до КТ, полученную пасту переносили в коническую колбу и по каплям добавляли 500 мл HCl 0,5 N при перемешивании, в результате чего получали липкую смолу. Супернатант фильтровали через воронку Бюхнера. Оставшуюся смолу промывали H₂O, растворяли в ДХМ и объединяли с твердым веществом, которое также растворяли в ДХМ (всего 200 мл). Раствор ДХМ сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–100% ДХМ в гептанах, с получением 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитропиазин-2-амин (10,5 г, выход 71%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

- 30 Стадия 2. В круглодонную колбу, содержащую гидрид натрия (3,13 г, 72,2 ммоль, 60% масс./масс. в минеральном масле) в DME (150 мл), медленно добавляли раствор пропандинитрила (4,75 г, 71,9 ммоль) в DME (50 мл). После перемешивания в течение 1 ч добавляли 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитропиазин-2-амин (10,5 г, 28,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂•ДХМ (2,31 г, 2,83 ммоль). Полученную смесь дегазировали барботированием N₂ через раствор, оборудованный конденсатором, и нагревали до 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в насыщенный водный NH₄Cl и экстрагировали

ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты промывали H_2O , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и адсорбировали на силикагеле. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гептанах. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали и полученное твердое вещество растирали с ДХМ, фильтровали и сушили в вакууме с получением 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитро-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (7,97 г, выход 79%) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета. Вторую партию материала получали из фильтрата от предыдущего растирания путем очистки флэш-хроматографией и растирания таким же образом с получением дополнительного 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитро-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (1,04 г, выход 10%) в виде твердого вещества темно-желтого цвета.

Стадия 3. К раствору 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитро-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (9,0 г, 25,6 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли триэтиламин (7,99 г, 78,9 ммоль, 11 мл), DMAP (312 мг, 2,55 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (17,0 г, 77,9 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. Нагревание останавливали, добавляли этилендиамин (6,20 г, 103 ммоль, 6,90 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, затем разбавляли H_2O и ДХМ. Слой разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2х). Объединенные органические экстракты промывали полунасыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–60% EtOAc в гептанах, с получением трет-бутил N-[3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитро-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (13,94 г, количественный выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое загрязняли трет-бутил N-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]карбаматом (50 моль % методом 1H ЯМР).

Стадия 4. В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил N-[3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-5-нитро-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамат (13,94 г, 25,6 ммоль) (предполагаемый количественный выход с предыдущей стадии) в ДХМ (280 мл) и MeOH (280 мл), добавляли палладий на угле (2,08 г, 1,95 ммоль, 10% масс./масс.) в виде суспензии в некотором количестве смеси растворителей. Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) в течение ночи. Реакционную смесь продували N_2 , фильтровали через слой целлита, промывали ДХМ и MeOH. Фильтрат концентрировали и сушили в вакууме с получением твердого вещества светло-желтого цвета, которое очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (20–100%) в гептанах. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[5-амино-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (9,34 г, выход 87%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5. К раствору трет-бутил N-[5-амино-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (10,34 г, 24,5 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и ДМФ (60 мл) добавляли трет-бутилнитрит (5,20 г, 50,5 ммоль, 6,0 мл) с последующим добавлением бромида меди(II) (6,58 г, 29,4 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 35 мин, охлаждали до КТ, разбавляли H_2O (600 мл) и NH_4OH конц. (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным NH_4Cl (2х), полунасыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–100%) в гептанах. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[5-бром-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]карбамата (6,18 г, выход 52%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости.

Стадия 6. Трет-бутил N-[5-бром-3-циано-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-

b]пиридин-2-ил]карбамат (6,18 г, 12,7 ммоль) в EtOH (60 мл) обрабатывали водным раствором HCl (6M, 34 мл) и перемешивали в течение 70 мин при 80°C, затем охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH, делали щелочным с помощью избытка Et₃N и снова концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–100%) в гептанах. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (3,70 г, выход 75%) в виде твердого вещества темно-пурпурного цвета.

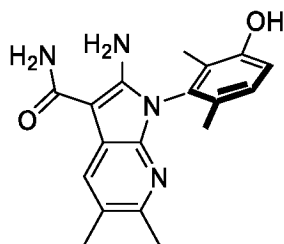
Стадия 7. 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил (3,70 г, 9,6 ммоль) перемешивали в концентрированной серной кислоте (18M, 25 мл) в течение 55 мин, затем реакционную смесь гасили колотым льдом, помещали на ледяную баню и делали щелочной до pH 8–9 с помощью медленно добавляемого насыщенного NH₄OH. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией в воронку Бюхнера и промывали H₂O. Материал сушили на воздухе, затем выпаривали дважды совместно с толуолом и сушили в вакууме, затем перемешивали в 10% MeOH/ДХМ и фильтровали через слой силикагеля, элюируя 10% MeOH/ДХМ для удаления остаточной соли аммония. Фильтрат концентрировали, затем сушили в вакууме с получением 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (3,80 г, выход 98%) в виде твердого вещества розового цвета.

Стадия 8. К раствору метилмагнийхлорида (3M, 18,8 мл) в ТГФ (160 мл) в круглодонной колбе в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор дихлорида цинка в ТГФ (0,5M, 112 мл) при КТ через капельную воронку. После добавления полученную белую суспензию перемешивали при КТ в течение 35 мин. К раствору цинковой соли добавляли 2-амино-5-бром-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (4,48 г, 11,1 ммоль), колбу промывали 20 мл ТГФ и добавляли палладий(0) тетраakis(трифенилфосфин) (1,14 г, 0,987 ммоль). Смесь барботировали N₂, затем оснащали конденсатором и кипятили с обратным холодильником (тепловой блок, нагретый до 80°C) в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли насыщенным водным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–100%) в гептанах, затем снова очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом MeOH (1–15%) в ДХМ. Соответствующие фракции из двух колонок объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (2,22 г, выход 59%, чистота 77%) в виде твердого вещества светло-розового цвета, которое содержало некоторое количество побочного продукта 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (19% методом УЭЖХ-МС).

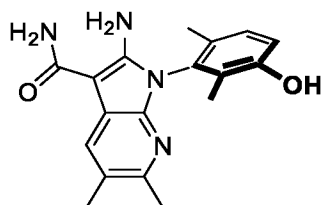
Стадия 9. К суспензии 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (2,22 г, 6,56 ммоль, чистота 77%) в ДХМ (25 мл) по каплям добавляли трибромборан в ДХМ (1M, 26 ммоль, 26 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, затем концентрировали досуха. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ, помещали на ледяную баню и осторожно добавляли MeOH (экзотерма). Смесь концентрировали досуха, затем выпаривали дважды совместно с MeOH. Остаток растирали с насыщенным водным NaHCO₃. Твердые вещества собирали фильтрацией в воронку Бюхнера, промывали H₂O и сушили на воздухе. Все еще влажное твердое вещество растворяли в ДХМ/MeOH, концентрировали досуха и растирали с 20% MeOH/ДХМ (50 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали 20% MeOH/ДХМ, сушили на воздухе, затем сушили в вакууме с получением 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-

карбоксамида (1,60 г, выход 75%) в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. MS: [M+1]: 325,1. Другую партию очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (выход 63%) в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,71 (шир. с, 2H), 6,64 (шир. с, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 325,1.

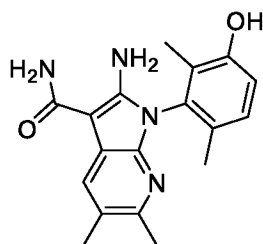
В результате разделения хиральной СФХ соединения **181** (1,60 г, 4,93 ммоль) (прибор: Waters Prep 100 SFC-MS; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 55% ИПС + 10 mM формиат аммония с 45% CO₂; скорость потока: 70 мл/мин) получали соединение **182** и соединение **183**.



Соединение **182** в результате разделения СФХ соединения **181**. Пик 1 (время удержания 3,94 мин, 99,86%): (*S*)-2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид (381 мг) получали в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,72 (с, 2H), 6,65 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 325,1.



Соединение **183** в результате разделения СФХ соединения **181**. Пик 2 (время удержания 4,35 мин, 98,09%): (*R*)-2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид (495 мг) получали в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,72 (с, 2H), 6,66 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 325,1.



Соединение **181** 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид (из способа О)

Стадия 1. Серную кислоту (140,1 мл, 2575 ммоль) медленно добавляли в воду (1,15 л) и раствор

охлаждали до 25°C. 2-амино-3-бром-5,6-диметилпиридин (114,8 г, 571,0 ммоль) добавляли одной порцией с получением раствора. Раствор охлаждали до 0°C–5°C с помощью водяной бани со льдом с получением суспензии. При сильном перемешивании по каплям добавляли раствор нитрита натрия (49,25 г, 713,7 ммоль) в воде (175,0 мл) в течение 90 минут. Водяную баню со льдом убирали, а суспензию медленно нагревали до 11°C и перемешивали в течение 1 часа. Раствор гидроксида натрия (175 г, 4,37 моль) в 400 мл воды добавляли по каплям, чтобы поддерживать температуру ниже 20°C. pH раствора доводили до 7 с помощью K₂HPO₄ (~58 г, 0,33 моль) в 70 мл воды. Суспензию фильтровали при 10°C. Осадок на фильтре растирали в воде (250 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре обильно промывали ледяной водой и сушили вакуумным всасыванием. Продукт сушили в печи в вакууме при 60°C в течение ночи с получением 3-бром-5,6-диметилпиридин-2-ола в виде кристаллического твердого вещества светло-желтого цвета (105,69 г, 91,6%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,96 (шир. с, 1H), 7,73 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,96 (с, 3H). MS: [M+1]: 202,0, 204,0.

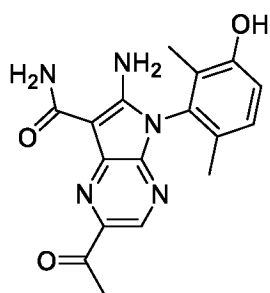
Стадия 2. К раствору 3-бром-5,6-диметилпиридин-2-ола (105,3 г, 521,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (316 мл) и толуоле (527 мл) при 90°C в атмосфере азота по каплям добавляли бромокись фосфора (1,3:1, 56,5% (масс./масс.) в ксилоле) (278 мл, 781,7 ммоль) в течение 90 мин. После окончания добавления смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к воде (2 л). Колбу промывали 500 мл воды. Объединенные водные фазы экстрагировали МТВЕ (3 × 1 л). Органические фазы объединяли и промывали 0,5N NaOH (1 л), водой (3 × 1 л) и солевым раствором (1 л), затем сушили сульфатом натрия и концентрировали. Твердое вещество частично растворяли в МТВЕ (400 мл) и добавляли гептаны (300 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении до ~1,7 объема с получением осадка. Смесь фильтровали и промывали гептанами. Остаток сушили с получением 2,3-дибром-5,6-диметилпиридина в виде твердого вещества бежевого цвета (114,290 г, 82,8%). Фильтрат дополнительно концентрировали и фильтровали с получением второй партии твердого вещества: (8,73 г, 6,32%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H). MS: [M+1]: 264,0, 266,0, 268,0.

Стадия 3. 4-горлую круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали **промежуточным соединением A2** (33,0 г, 218,0 ммоль), дегазировали 1,2-диметоксиэтаном (750 мл), 2,3-дибром-5,6-диметилпиридином (55 г, 207,6 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (10,8 г, 18,68 ммоль) и карбонатом цезия (169,1 г, 519,0 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 20 минут, продувая при этом суспензию азотом. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (8,55 г, 9,341 ммоль) и суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником. Через 13 часов перемешивания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (1,2 л). Фильтрат упаривали до объема ~200 мл и добавляли гептаны (300 мл). Растворители выпаривали с получением суспензии в ~2 объемах растворителя. Суспензию фильтровали и промывали гептанами с получением 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметилпиридин-2-амина в виде твердого вещества светло-желтого цвета. (56,2 г, 80,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,02 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,94 (с, 3H). MS: [M+1]: 335,2, 337,2.

Стадия 4. К дегазированному раствору малонитрила (33,3 г, 503,5 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (1000 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (46,3 г, 482,0 ммоль) 4 порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре с получением раствора. 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметилпиридин-2-амин (80 г, 238,6 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) хлорид, комплекс с дихлорметаном (14,9 г, 18,26 ммоль) добавляли одной порцией и суспензию нагревали до сильного кипения с обратным холодильником. Через 17

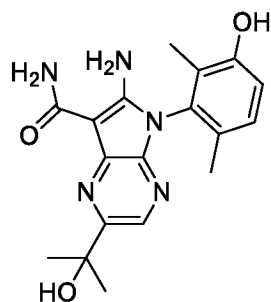
часов перемешивания реакционную смесь переносили в колбу объемом 5000 мл и добавляли этилацетат (1,5 л). Добавляли раствор *N*-ацетил-L-цистеина (12,1 г, 74 ммоль, 4 х мол. содержание Pd) и Na₂CO₃ (15,7 г, 148 ммоль) в воде (500 мл). Двухфазный раствор перемешивали в течение 10 минут при 60°C, а затем медленно охлаждали до 40°C в течение 75 минут. Внутри колбы объемом 5000 мл два слоя разделяли при 40°C и органическую фазу промывали водой (2х 250 мл) и соевым раствором (200 мл), а затем фильтровали через слой силикагеля (3 дюйма, 185 г). Осадок на фильтре промывали ДХМ/EtOAc. Фильтрат выпаривали, а растворители меняли на EtOAc при выпаривании на роторном вакуумном испарителе с получением суспензии. Суспензию фильтровали при комнатной температуре, а осадок на фильтре растирали в 50 мл охлажденного льдом этилацетата. Продукт фильтровали, а осадок на фильтре промывали 50 мл охлажденного льдом этилацетата. Продукт сушили в печи в вакууме при 60°C в течение ночи с получением 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества светло-желтого цвета. (65,38 г, 85,5 %, 8% (масс./масс.) DME). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,38 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,76 (шир. с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: [M+1]: 321,2.

Стадия 5. К метансульфоновой кислоте (600 мл, 9239 ммоль) медленно добавляли раствор серной кислоты (93 мл) / воды (7,0 мл) в течение 5 минут при комнатной температуре. 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил (80 г, 249,7 ммоль) добавляли порциями в течение 15 минут, чтобы поддерживать температуру реакции ниже 40°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. DI-метионин (149,028 г, 998,8 ммоль) добавляли порциями в течение 20 минут при температуре ниже 40°C. Раствор перемешивали при 40°C. Через 37 часов перемешивания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем медленно добавляли в течение 1,5 ч к раствору K₂HPO₄ (100 г) и NaOH (540 г) в воде (5 л). Добавляли EtOAc (1 л) и двухфазную смесь перемешивали в течение 5 мин с получением осадка. Продукт фильтровали. Маточные растворы экстрагировали EtOAc (3 × 1 л). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до ~ 100 мл с получением суспензии. Суспензию фильтровали и промывали EtOAc (50 мл). Твердые вещества объединяли и растирали в воде (800 мл) два раза. Остаток суспендировали в EtOAc (500 мл), перемешивали в течение 10 минут и фильтровали. Продукт сушили в печи при пониженном давлении с получением 67,8 г неочищенного продукта. Соединение суспендировали в ДМСО (350 мл, 5 об.) и смесь нагревали до 65°C с получением раствора. Раствор медленно охлаждали при 28°C на водяной бане. По каплям добавляли воду (1,05 л) в течение 2 часов с получением суспензии. Через 5 минут перемешивания при комнатной температуре продукт фильтровали. Твердое вещество растирали в 100 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 2 x 100 мл воды. Продукт сушили в печи при 60°C в вакууме с получением 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5,6-диметил-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксиамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета. 61,5 г, (75%, 3% (масс./масс.) EtOAc и 6% (масс./масс.) ДМСО). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,71 (шир. с, 2H), 6,64 (шир. с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,66 (с, 3H). MS: [M+1]: 325,2.



Соединение 184

и



соединение 190

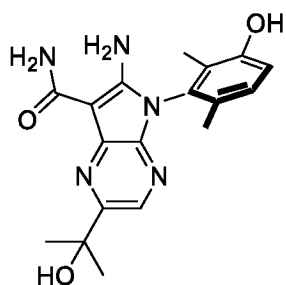
Стадия 1. К раствору **промежуточного соединения D** (1,07 г, 2,33 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли раствор VBBr_3 в ДХМ (1 М, 9,3 мл, 9,3 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, добавляли силикагель, смесь концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–20% MeOH в ДХМ, с получением [6-амино-7-карбамоил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (744 мг, выход 72%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. Раствор [6-амино-7-карбамоил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (744 мг, 1,67 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (117 мг, 0,167 ммоль) в смеси ДМФ (8 мл), MeOH (8 мл) и Et_3N (1,40 мл, 10,0 ммоль) нагревали при 70°C в атмосфере монооксида углерода (баллон). Аппарат предварительно продували монооксидом углерода один раз. Через 2 ч добавляли еще $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (117 мг, 0,167 ммоль) и реакцию продолжали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит, промывали MeOH и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–20% MeOH в ДХМ с получением липкого твердого вещества темно-зеленого цвета. Твердое вещество растворяли в EtOAc , пропускали через слой силикагеля, используя EtOAc/MeOH (5%), в результате чего после выпаривания летучих веществ получали метил 6-амино-7-карбамоил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилат (418 мг, выход 70%) в виде липкого твердого вещества светло-коричневого цвета.

Стадия 3. Раствор метил 6-амино-7-карбамоил-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата (322 мг, 0,906 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждали до -40°C и по каплям добавляли раствор MeMgCl в ТГФ (3 М, 4,53 мл, 13,1 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до КТ в течение ночи, гасили насыщенным водным NH_4Cl (25 мл), pH доводили до 7–8 с помощью 1N HCl и смесь экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–20% MeOH в ДХМ, с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида, **соединение 190** (103 мг, выход 32%) в виде твердого вещества светло-рыжего цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50 (шир. с, 1H), 7,42 (шир. с, 2H), 7,23 (шир. с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,95 – 5,81 (м, 1H), 5,30 – 5,17 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,70 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 338,1; и 2-ацетил-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида, **соединение 184** (31 мг, выход 10%) в виде твердого вещества светло-рыжего цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83 (шир. с, 1H), 8,38 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,68 (шир. с, 2H), 7,40 (с, 2H), 7,09 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 340,1.

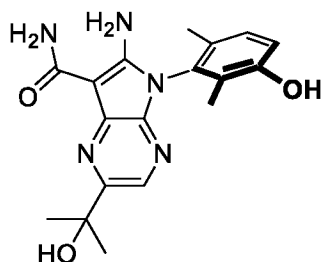
В результате разделения хиральной СФХ **соединения 190** (39 мг, 0,110 ммоль) (прибор: Mettler Toledo Minigram SFC; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 10 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при

40% ИПС + 10 мМ формиат аммония с 60% CO₂; скорость потока: 10 мл/мин) получали **соединение 191** и **соединение 192**.



5 **Соединение 191** в результате разделения хиральной СФХ **соединения 190**. Пик 1 (время удержания 3,83 мин, 100%): *S*-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (10 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,52 (шир. д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,32 (шир. с, 2H), 7,18 (шир. д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,08 (дт, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,51 (с, 6H). MS: [M+1]: 356,2.

10

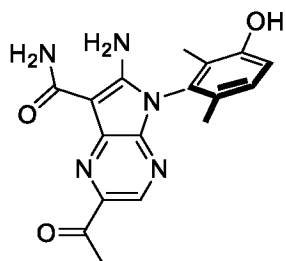


Соединение 192 в результате разделения хиральной СФХ **соединения 190**. Пик 2 (время удержания 4,07 мин): *R*-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (10 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,52 (шир. д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,32 (шир. с, 2H), 7,18 (шир. д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,08 (дт, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,51 (с, 6H). MS: [M+1]: 356,2.

15

В результате разделения хиральной СФХ **соединения 184** (103 мг, 0,290 ммоль) (прибор: Mettler Toledo Minigram SFC; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 10 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 40% ИПС + 10 мМ формиат аммония с 60% CO₂; скорость потока: 10 мл/мин) получали **соединение 185** и **соединение 186**.

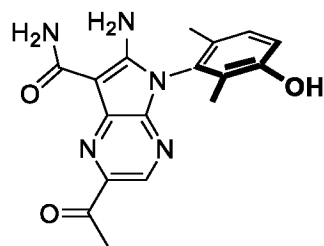
20



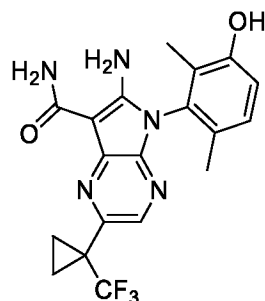
Соединение 185 в результате разделения хиральной СФХ **соединения 184**. Пик 1 (время удержания 3,87 мин, 100%): *S*-2-ацетил-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (9 мг) в виде пористого твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,68 (шир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,69 (шир. с, 2H), 7,41 (шир. с, 2H), 7,09 (дт, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,77

25

(д, J = 0,8 Гц, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: [M+1]: 340,2.



5 Соединение 186 в результате разделения хиральной СФХ соединения 184. Пик 2 (время удержания 4,21 мин, 99,80%): *R*-2-ацетил-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (9 мг) в виде пористого твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,69 (шир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,69 (шир. с, 2H), 7,41 (шир. с, 2H), 7,09 (дт, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,77 (д, J = 0,7 Гц, 3H), 1,69 (с, 3H). MS: [M+1]: 340,1.



10 Соединение 198 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид)

Стадия 1. Микроволновой сосуд загружали промежуточным соединением **D** (500 мг, 1,09 ммоль), 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил)винил]-1,3,2-диоксаборинаном (502 мг, 2,26 ммоль), диоксаном (5 мл) и водным Na₂CO₃ (2 М, 1,63 мл, 3,26 ммоль), продували азотом (домашним вакуумом, затем азотом, 3х). Добавляли PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (444 мг, 0,544 ммоль), сосуд снова продували, закрывали крышкой, переносили в предварительно нагретый (80°C) тепловой блок и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали через целит, промывали водой и ДХМ и разбавляли солевым раствором. Слои разделяли (фазовый сепаратор). Водный слой экстрагировали ДХМ (2х). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–50% EtOAc в ДХМ, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)винил]пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (169 мг, выход 38%) в виде смолы темно-желтого цвета.

Стадия 2. К раствору 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)винил]пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (42,0 мг, 0,104 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли раствор диазометана в Et₂O (0,5 М, 400 мкл), затем нагревали до КТ. Добавляли другую часть раствора диазометана (0,5 М, 400 мкл). После того как реакция была признана завершенной по результатам УЭЖХ-МС, реакционную смесь гасили АсОН (200 мкл), перемешивали в течение нескольких минут и концентрировали досуха, затем растворяли в насыщенном водном NaHCO₃ и ДХМ. Слои разделяли (фазовый сепаратор). Водный слой экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты концентрировали, затем сушили в вакууме с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[5-(трифторметил)-3,4-дигидропиразол-5-ил]пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-карбоксамид (48 мг, количественный

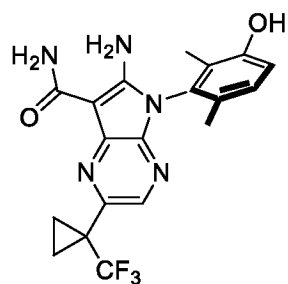
выход) в виде смолы желтого цвета.

Стадия 3. 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[5-(трифторметил)-3,4-дигидропиразол-5-ил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (48,0 мг, 0,107 ммоль) растворяли в ксилоле (3 мл) и нагревали до 130°C с обратным холодильником, открытым для воздуха, в течение всего 75 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гептане, затем градиентом 0–20% MeOH в EtOAc, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (35 мг, выход 81%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 4. Для снятия защиты OMe с помощью BBr_3 в результате аналогичной процедуры, используемой для соединения **35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (17 мг, выход 50%) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,62 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,49 (шир. с, 2H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,28 (шир. с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,46 – 1,29 (м, 4H).

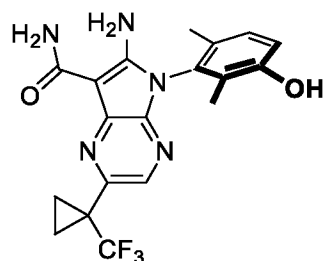
^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -66,85. MS: $[\text{M}+1]$: 406,1.

В результате разделения хиральной СФХ соединения **198** (14,5 мг, 0,358 ммоль) (прибор: Mettler Toledo Minigram SFC; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 10 x 250 мм, 5 мкм; условия: изократические при 40% ACN/EtOH 1:1 с 60% CO_2 ; скорость потока: 10 мл/мин) получали соединение **199** и соединение **200**.



Соединение **199** в результате разделения хиральной СФХ соединения **198**. Пик 1 (время удержания 3,50 мин, 99,99%):

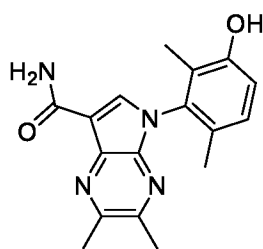
S-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (5 мг) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,61 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48 (шир. с, 2H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,27 (шир. с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,43 – 1,33 (м, 4H). MS: $[\text{M}+1]$: 406,2.



Соединение **200** в результате разделения хиральной СФХ соединения **198**. Пик 2 (время удержания 3,81 мин, 99,95%):

R-6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (5 мг) в виде пористого твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,61 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (шир. с, 2H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,27 (шир. с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H),

6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,43 – 1,35 (м, 4H). MS: [M+1]: 406,2.

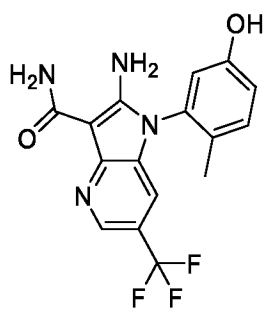


Соединение 209 (5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамид)

5 Стадия 1. К раствору 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (298 мг, 0,927 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли трет-бутилнитрит (550 мкл, 4,63 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 ч, затем охлаждали до КТ, концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах. Объединенные чистые фракции концентрировали и сушили в вакууме с получением 5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (150 мг, выход 53%) в виде
10 твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 2. Для гидролиза нитрила с помощью серной кислоты аналогичную процедуру, используемую для **соединения 164**, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (150 мг, 0,490 ммоль) с получением 5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (144 мг, выход 91%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.
15

Стадия 3. Для снятия защиты OMe с помощью BBr₃ в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-диметил-пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (76 мг, выход 55%) в виде пористого твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,65 (шир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,86 (шир. с, 1H), 7,60 (шир. с, 1H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,64 (с, 3H). 1 синглет Me, вероятно, скрыт пиком ДМСО. MS: [M+1]: 311,1.
20



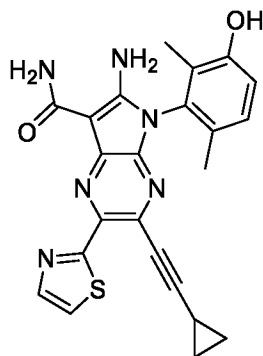
Соединение 212 (2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид)
25

Стадия 1. К суспензии NaH (108 мг, 2,83 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в DME (3 мл) по каплям добавляли 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (300 мг, 1,15 ммоль) в DME (3 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 25 мин, затем добавляли пропандинитрил (188 мг, 2,85 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[3-бром-5-(трифторметил)-2-
30

пиридил]пропандинитрила (100 мг, выход 30%).

Стадия 2. К раствору 2-[3-бром-5-(трифторметил)-2-пиридил]пропандинитрила (50 мг, 172 μ моль) в ДМФ (2 мл) добавляли Pd_2dba_3 (16 мг, 17 μ моль), 5-(метоксиметокси)-2-метиланилин (33,3 мг, 199 μ моль), Cs_2CO_3 (84 мг, 259 μ моль) и Xantphos (10,0 мг, 17,3 μ моль). Смесь дегазировали в вакууме и снова заполняли азотом (3 раза). Смесь перемешивали при 130°C в течение 8 ч, охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 5–100% EtOAc в гексанах, с получением 2-амино-1-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (30 мг, выход 46%).

Стадия 3. 2-амино-1-[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил (30 мг, 135 μ моль) перемешивали в H_2SO_4 (1 мл). Через 90 мин реакционную смесь выливали в колотый лед, помещали на ледяную баню и нейтрализовали с помощью 1:1 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе в течение ночи. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получали 2-амино-1-(5-гидрокси-2-метилфенил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамид (3,2 мг, выход 11%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,31 – 7,13 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,91 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 1,78 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 351,3.



Соединение 214 (6-амино-3-(2-циклопропилэтинил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамид)

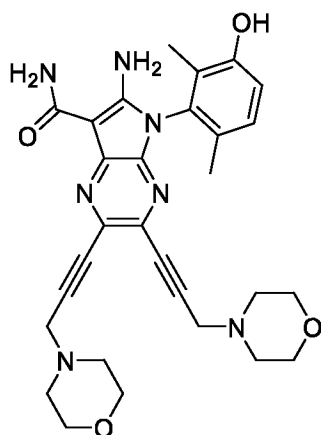
Стадия 1. Раствор 6-амино-2-бензилокси-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбонитрила (400 мг, 836 μ моль, описанного при получении **соединения 31**) в конц. H_2SO_4 (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 10 мин. Добавляли NaOH 0,4 М, затем воду и полученный осадок выделяли путем фильтрации. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0–20% MeOH в ДХМ, с получением 6-амино-3-бром-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (300 мг, выход 88%).

Стадия 2. К раствору 6-амино-3-бром-2-гидрокси-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (300 мг, 739 μ моль) и Cs_2CO_3 (440 мг, 1,35 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (288 мг, 807 μ моль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0–100% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-3-бром-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил трифторметансульфоната (460 мг, выход 43%).

Стадия 3. Микроволновой сосуд, загруженный [6-амино-3-бром-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфонатом (35 мг, 65 μ моль), этилциклопропаном (5,0 мг, 75 μ моль), CuI (1,3 мг, 7 μ моль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (5,0 мг, 7 μ моль) в ДМФ (1 мл), продували азотом, затем добавляли Et₃N (520 μ моль, 73 мкл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь
5 фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением [6-амино-7-карбамоил-3-(2-циклопропилэтинил)-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната (10 мг, выход 29%).

Стадия 4. Смесь трибутил(тиазол-2-ил)станнана (38,5 μ моль, 12,1 мкл), [6-амино-7-карбамоил-3-(2-циклопропилэтинил)-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил] трифторметансульфоната
10 (10,0 мг, 19,1 μ моль). CuI (0,5 мг, 2,5 μ моль), LiCl (1,7 мг, 40 μ моль). PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1,5 мг, 2 μ моль) в ДМФ (3 мл) дегазировали в вакууме, затем снова заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Добавляли воду и полученный осадок выделяли путем фильтрации с получением неочищенного
6-амино-3-(2-циклопропилэтинил)-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (5 мг, выход 57%).

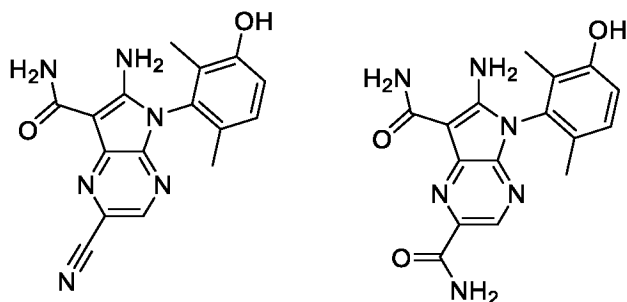
Стадия 5. Для снятия защиты OMe с помощью BBr₃ в результате аналогичной процедуры, используемой для соединения 35, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением
15 6-амино-3-(2-циклопропилэтинил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2-тиазол-2-ил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (1,1 мг, выход 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,16 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,89 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,55 – 2,47 (м, 1H), 1,88 (д, J =
20 21,7 Гц, 6H), 1,37 – 1,31 (м, 2H), 1,11 – 1,05 (м, 2H). MS: [M+1]: 445,3.



Соединение 215 (2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-карбоксамида)

Стадия 1. Микроволновой сосуд, загруженный 4-проп-2-инилморфолином (26 мг, 204 μ моль), йодидом меди (I) (3,5 мг, 19 μ моль) и триэтиламин (1,49 ммоль, 207 мкл), продували N₂, затем добавляли
25 6-амино-3-бром-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5H-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил трифторметансульфонат (100 мг, 186 μ моль) в ДМФ (1 мл) с последующим добавлением PdCl₂(PPh₃)₂ (14 мг, 19 μ моль). Сосуд закрывали крышкой, нагревали до 120°C. Через 1 ч концентрировали в вакууме, затем
30 адсорбировали на силикагеле (4 г) с помощью ТГФ. Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, затем 0–20% MeOH в EtOAc, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-бис(3-морфолинопроп-1-инил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (16 мг, выход 15%).

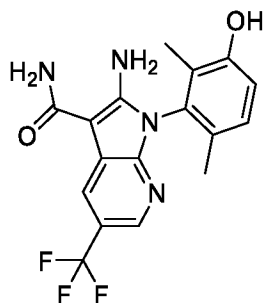
Стадия 2. Для снятия защиты ОМе с помощью VBr_3 в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида (7 мг, выход 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,63 (с, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,35 – 7,13 (м, 2H), 7,05 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,62 – 3,51 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,52 (к, $J = 4,3, 3,9$ Гц, 4H), 1,74 (с, 3H), 1,66 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 544,5.



Соединение 219 и соединение 220

Стадия 1. Смесь промежуточного соединения **D** (150 мг, 327 $\mu\text{моль}$), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (38,3 мг, 327 $\mu\text{моль}$) и порошка Zn (4 мг, 65 $\mu\text{моль}$) в NMP (3 мл) дегазировали. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 мг, 33 $\mu\text{моль}$) и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч, охлаждали до КТ, гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-циано-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (50 мг, выход 46%).

Стадия 2. Для снятия защиты ОМе с помощью VBr_3 в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-циано-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида, **соединение 219** (2,6 мг, выход 9%) ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,64 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), MS: $[\text{M}+1]$: 324,2; и 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2,7-карбоксамида, **соединение 220** (10 мг, выход 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,57 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,64 (с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,11 – 6,97 (м, 1H), 6,91 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 341,4.



Соединение 221 (2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксамида)

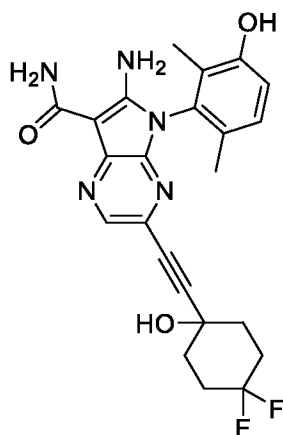
Стадия 1. К раствору 3-метокси-2,6-диметиланилина (2,02 г, 13,4 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,64 г, 14,6 ммоль), 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (3,16 г, 12,1 ммоль), Pd_2dba_3 (582 мг, 635 $\mu\text{моль}$) и Xantphos (723 мг, 1,26 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме и снова заполняли

азотом. Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–70% EtOAc в гексанах, с получением 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,55 г, выход 34%).

Стадия 2. К раствору пропандинитрила (556 мг, 8,41 ммоль) в DME (20 мл) добавляли NaNH (361 мг, 8,34 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 3-бром-N-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,55 г, 4,13 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (231 мг, 200 μмоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 17 ч в пробирке высокого давления. DME удаляли при пониженном давлении, затем смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0–100% EtOAc в гексанах, с получением 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила (44 мг, выход 3%).

Стадия 3. Для гидролиза нитрила с помощью серной кислоты аналогичную процедуру, используемую для соединения 164, выполняли для соответствующего промежуточного соединения (44 мг, 0,121 ммоль) с получением 2-амино-1-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (40 мг, выход 87%).

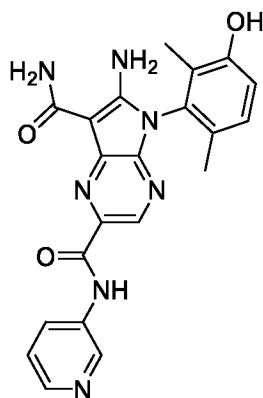
Стадия 4. Для снятия защиты OMe с помощью BBr₃ в результате аналогичной процедуры, используемой для соединения 35, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-амино-1-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-5-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (25 мг, выход 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (с, 1H), 8,47 (дт, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,10 (дт, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,00 – 6,80 (м, 2H), 1,82 – 1,57 (м, 6H). MS: [M+1]: 365,3.



Соединение 242 (6-амино-3-[2-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)этинил]-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида)

В микроволновой посуд, загруженный промежуточным соединением Н (20,0 мг, 53,2 μмоль), CuI (1,0 мг, 5,3 μмоль), 1-этинил-4,4-дифторциклогексанолом (43 мг, 266 μмоль) в ДМФ (1 мл), добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (4 мг, 6 μмоль) и Et₃N (425 μмоль, 60 мкл). Сосуд закрывали крышкой и нагревали до 80 °С в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-3-[2-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)этинил]-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-b]пиразин-7-карбоксамида (5,1 мг, выход 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,57 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 2,11 – 1,74 (м, 8H),

1,73 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: [M+1]: 456,4.



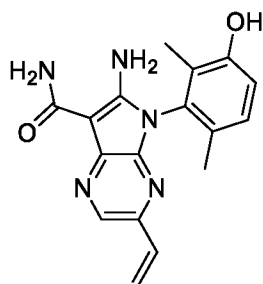
Соединение 243 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-N2-(3-пиридил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2,7-дикарбоксамида)

Стадия 1. Смесь **промежуточного соединения D** (1,00 г, 2,18 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (319 мг, 435 мкмоль) в смеси ДМФ (5 мл), MeOH (5 мл) и Et₃N (1,90 мл, 13,6 ммоль) нагревали до 70°C в атмосфере монооксида углерода (баллон) в течение 18 ч. Аппарат предварительно продували монооксидом углерода один раз. Летучие вещества выпаривали в вакууме, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением метил 6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата (689 мг, выход 86%).

Стадия 2. К метил 6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилату (689 мг, 1,87 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (1 М, 5,60 мл) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. pH подкисляли с помощью конц. HCl, добавляли ДМСО, летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоновой кислоты (366 мг, выход 55%).

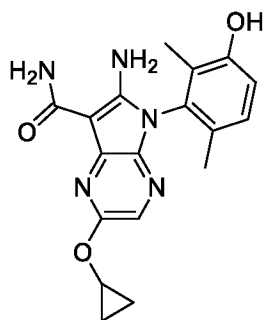
Стадия 3. К пиридин-3-амину (7,95 мг, 84,4 μмоль), 6-амино-7-карбамоил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоновой кислоте (25 мг, 70 μмоль) и HATU (29 мг, 77 μмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (211 μмоль, 37 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. К смеси добавляли воду, органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-N2-(3-пиридил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2,7-дикарбоксамида (21 мг, выход 34%, чистота 49%).

Стадия 4. Для снятия защиты OMe с помощью BBr₃ в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-N2-(3-пиридил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-2,7-дикарбоксамида (3,5 мг, выход 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,82 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,92 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,32 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,20 – 8,10 (м, 1H), 7,75 (д, J = 9,0 Гц, 3H), 7,40 (дд, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,67 (с, 3H). MS: [M+1]: 418,3.



Соединение 257 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-винил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

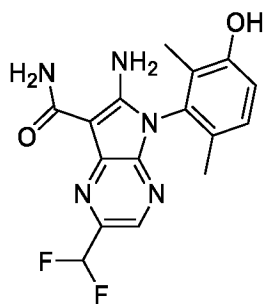
Стадия 1. Смесь трибутил(винил)станнана (37,1 мг, 117 μ моль), **промежуточного соединения Н** (40,0 мг, 106 μ моль), CuI (2,56 мг, 13,4 μ моль), LiCl (9,30 мг, 220 μ моль), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (8,1 мг, 10 μ моль) в ДМФ (1 мл) дегазировали в вакууме, затем снова заполняли азотом. Конечную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч, охлаждали до КТ, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-3-винил-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (1,4 мг, выход 4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,38 (д, J = 24,4 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 17,3, 10,8 Гц, 1H), 5,80 (дд, J = 17,3, 1,8 Гц, 1H), 5,15 (дд, J = 10,7, 1,8 Гц, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,67 (с, 3H). MS: [M+1]: 324,3.



Соединение 260 (6-амино-2-(циклопропокси)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид)

Стадия 1. Раствор циклопропанола (12 мг, 202 μ моль), **промежуточного соединения Д** (31 мг, 67 μ моль) и Cs₂CO₃ (66 мг, 202 μ моль) в NMP (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(циклопропокси)-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (3 мг, выход 12%).

Стадия 2. Для снятия защиты OMe с помощью BBr₃ в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(циклопропокси)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамид (0,52 мг, выход 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,57 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J = 19,0 Гц, 3H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 0,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 0,68 (с, 2H). MS: [M+1]: 354,4.

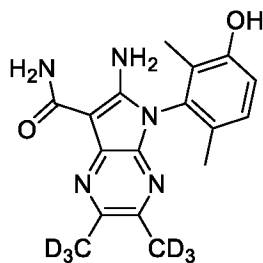


Соединение 263 (6-амино-2-(дифторметил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида)

Стадия 1. Микроволновой сосуд загружали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (79,6 мг, 109 $\mu\text{моль}$), **промежуточным**
 5 **соединением D** (1,00 г, 2,18 ммоль) и формиатом натрия (222 мг, 3,27 ммоль). Сосуд продували монооксидом углерода. Добавляли ДМФ (5 мл) и через суспензию пропускали медленный поток монооксида углерода. Смесь интенсивно перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере монооксида углерода. Полученную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и супернатант очищали препаративной ВЭЖХ с получением неочищенной смеси 6-амино-2-формил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (556 мг, выход 75%).

Стадия 2. К раствору 6-амино-2-формил-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (180 мг, 530 $\mu\text{моль}$) в ДХМ (2 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор Deохо-Fluor[®] (50% в ТГФ, 1,46 М, 2,00 мл). Смесь нагревали до КТ. Через 2 ч добавляли дополнительный раствор Deохо-Fluor[®] (50% в ТГФ, 1,17 г, 2,65 ммоль). Через 1 ч добавляли еще раствор Deохо-Fluor[®] (50% в ТГФ, 2,35 г, 5,30 ммоль) и конечную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем разбавляли ДХМ и добавляли насыщенный водный Na_2CO_3 . Двухфазную смесь перемешивали в течение 1 ч. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(дифторметил)-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (10 мг, выход 5%).

Стадия 3. Для снятия защиты OMe с помощью BBr_3 в результате аналогичной процедуры,
 20 используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(дифторметил)-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (3,0 мг, выход 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,30 (д, $J = 34,1$ Гц, 2H), 7,11 – 6,98 (м, 2H), 6,99 – 6,69 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 348,2.



Соединение 266 (6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-бис(тридеутериометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида)

Стадия 1. К суспензии магниевой стружки (380 мг, 15,7 ммоль) в Et_2O (20 мл) добавляли йод (33 мг, 130 $\mu\text{моль}$). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли CD_3I (975 мкл, 15,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота с получением суспензии грязно-белого цвета. По каплям добавляли ZnCl_2 (0,5 М в ТГФ, 1,4 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли **промежуточное**

соединение D (1,2 г, 2,61 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (300 мг, 259 мкмоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 72 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водным раствором HCl 1М, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–80% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (400 мг, выход 46%).

Стадия 2. К раствору 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (400 мг, 1,22 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли NBS (259 мг, 1,46 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, разбавляли водой, перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (400 мг, выход 81%).

Стадия 3. К суспензии магния (177 мг, 7,3 ммоль) в эфире (10 мл) добавляли йод (16 мг, 61 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем к ней добавляли CD_3I (455 мкл, 7,31 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота с получением суспензии грязно-белого цвета. По каплям добавляли ZnCl_2 (0,5 М в ТГФ, 14,6 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 6-амино-3-бром-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2-(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (496 мг, 1,22 ммоль), Pd_2dba_3 (111 мг, 122 мкмоль) и тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (71 мг, 244 мкмоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водным раствором HCl 1М, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–60% EtOAc в гексанах, с получением 6-амино-5-(3-метокси-2,6-диметилфенил)-2,3-бис(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (400 мг, выход 95%).

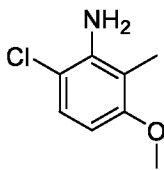
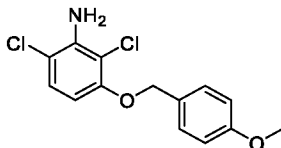
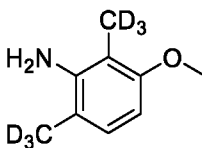
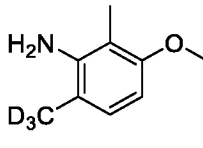
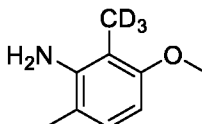
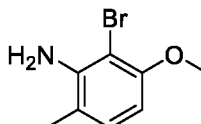
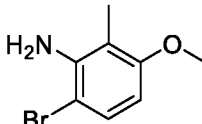
Стадия 4. Для снятия защиты OMe с помощью BBr_3 в результате аналогичной процедуры, используемой для **соединения 35**, получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-5-(3-гидрокси-2,6-диметилфенил)-2,3-бис(тридейтиометил)пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (65 мг, выход 17%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 9,55 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,22 – 6,98 (м, 4H), 6,89 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 1,74 – 1,69 (м, 3H), 1,63 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]^+$: 332,2.

Примеры получения ариламинов

Различные ариламины использовали для получения соединений по настоящему изобретению. Некоторые из этих ариламинов были коммерчески доступными, а некоторые были приготовлены. В таблице 2 приведены некоторые примеры таких ариламинов, получение которых описано в настоящем документе.

Таблица 2

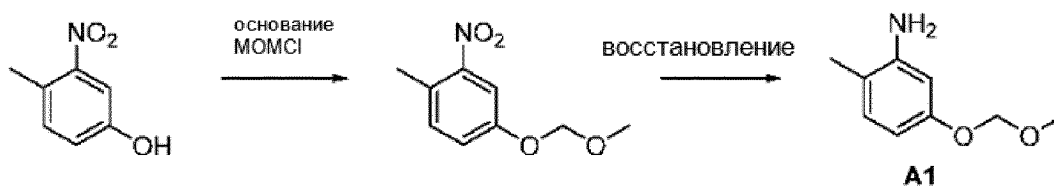
Ариламин A1	Ариламин A2	Ариламин A3	Ариламин A4

Ариламин A5 	Ариламин A6 	Ариламин A7 	Ариламин A8 
Ариламин A9 	Ариламин A10 	Ариламин A11 	

Получение ариламина A1

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ариламина A1, который можно получить, как показано на схеме A1 и описано в настоящем документе. Коммерчески доступный 4-метил-3-нитрофенол может быть O-защищен подходящей защитной группой, такой как O-MOM. Нитро может быть восстановлен с получением ариламина A1.

Схема A1



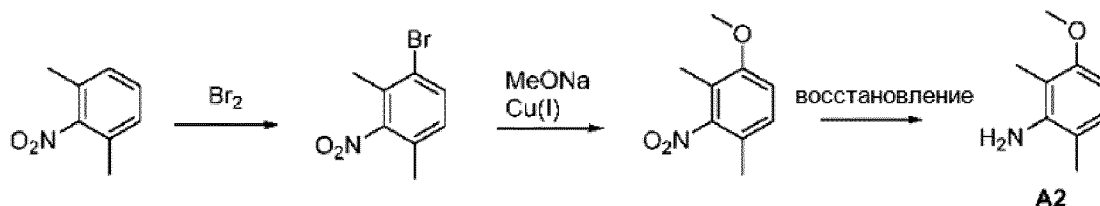
Стадия 1. К суспензии 4-метил-3-нитрофенола (25 г, 163 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли DIPEA (34 мл, 195 ммоль) с последующим добавлением по каплям хлор(метокси)метана (26,0 г, 323 ммоль, 24,5 мл). После перемешивания в течение 18 ч, реакционную смесь промывали водой. Слои были разделены. Органический слой промывали 0,2N HCl (2x), соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, затем сушили в вакууме с получением 4-(метоксиметокси)-1-метил-2-нитробензола (31,4 г, выход 98%) в виде масла темно-красного цвета.

Стадия 2. К суспензии 4-(метоксиметокси)-1-метил-2-нитробензола (31,4 г, 159 ммоль) в EtOH (200 мл) и воде (75 мл) добавляли хлорид аммония (43,3 г, 809 ммоль), затем порошок железа (44,5 г, 796 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3,5 ч, затем температуру повышали до 90°C, перемешивая в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и разбавляли EtOAc и насыщенным водным NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 26,3 г неочищенного продукта в виде масла темно-коричневого цвета, которое очищали через слой силикагеля, элюируя 20–30% EtOAc в гексанах. Чистые фракции объединяли, концентрировали, затем сушили в вакууме с получением 5-(метоксиметокси)-2-метиланилина (25,4 г, выход 95%) в виде масла пурпурного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,94 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,45 – 6,30 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,10 (с, 3H). MS: [M+1]: 168,3.

Получение ариламина A2

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ариламина A2, который можно получить, как показано на схеме A2 и описано в настоящем документе (адаптировано из Can J Chem 2012, 90, 75-84). Коммерчески доступный 1,3-диметил-2-нитробензол может бромироваться в подходящих условиях бромирования. Полученный бром можно превратить в метокси при обработке метоксидом натрия и бромидом меди(I). Нитро может быть восстановлен с получением ариламина A2.

Схема A2



Стадия 1. 3-горлую круглодонную колбу объемом 3 л оснащали механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой и загружали 1,3-диметил-2-нитробензолом (300 г, 1,98 моль), ДХМ (900 мл), порошком железа (28,0 г, 501 ммоль) и бромидом железа(III) (11,9 г, 40,3 ммоль). По каплям добавляли бром (112 мл, 2,19 моль) через капельную воронку в течение 45–60 мин. Внутренний мониторинг температуры продемонстрировал образование экзотермы до 30°C. Через 90 мин после завершения добавления брома добавляли дополнительный бром (5 мл, 97,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 45 мин для полного превращения. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (1,5 л) и Et₂O (1,5 л). Слои были разделены. Водный слой повторно экстрагировали Et₂O (0,5 л). Объединенные органические слои промывали водным 20% Na₂S₂O₃ (1 л), солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали через слой силикагеля (300 куб. см), концентрировали, затем сушили в вакууме с получением 1-бром-2,4-диметил-3-нитробензола (451,5 г, выход 99%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную механической мешалкой и обратным холодильником, загружали 1-бром-2,4-диметил-3-нитробензолом (451,5 г, 1,96 моль) в ДМФ (1,6 л). Добавляли CuBr (28,0 г, 195 ммоль) с последующим добавлением MeONa (1,31 л, 5,89 моль, 25% в MeOH). Реакционную смесь медленно нагревали до 95°C, достигая легкого кипения с обратным холодильником. Через 6 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и насыщенным водным NH₄Cl (по 1,5 л каждый). Слои разделяли, и водный слой повторно экстрагировали Et₂O (750 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (750 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали через слой силикагеля, промывали Et₂O и концентрировали, сушили в вакууме с получением 1-метокси-2,4-диметил-3-нитробензола (352 г, выход 99%) в виде твердого вещества охры.

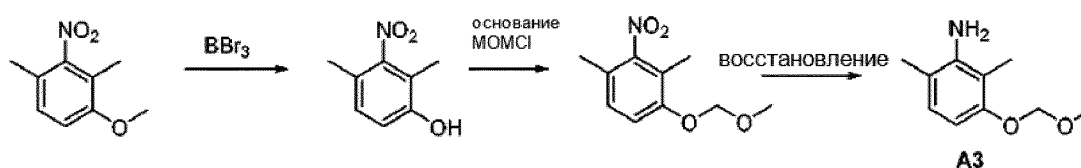
Стадия 3. К раствору 1-метокси-2,4-диметил-3-нитробензола (115 г, 635 ммоль) в EtOH (1,5 л) в 3-горлой колбе объемом 3 л, оснащенной механической мешалкой, добавляли порошок железа (213 г, 3,81 моль), затем порциями добавляли раствор хлорида аммония (204 г, 3,81 моль) в воде (500 мл). Смесь нагревали до 85°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали через целит. Объем фильтрата уменьшали (большую часть EtOH выпаривали) и полученную смесь разбавляли Et₂O (800 мл) и водой (150 мл). Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали Et₂O (500 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме с

получением 3-метокси-2,6-диметиланилина (89,1 г, выход 93%) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 6,88 (дк, $J = 8,3, 0,7$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,61 (шир. с, 2H), 2,14 (д, $J = 0,7$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 152,3.

5 Получение ариламина А3

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ариламина А3, который можно получить, как показано на схеме А3 и описано в настоящем документе. Метокси из 1-метокси-2,4-диметил-3-нитробензола, описанного в получении промежуточного соединения А2, может расщепляться с помощью BBr_3 , а полученный фенол может быть О-защищен подходящей защитной группой, такой как О-МOM. Нитро может быть восстановлен с получением ариламина А3.

Схема А3



Стадия 1. К раствору 1-метокси-2,4-диметил-3-нитробензола (20 г, 110 ммоль) в ДХМ (200 мл), охлажденного на бане из сухого льда/ацетонитрила, по каплям добавляли раствор BBr_3 в ДХМ (1 М, 168 мл) через капельную воронку. Смесь оставляли медленно нагреваться до КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем медленно выливали в перемешиваемую смесь льда, воды (1 л) и KH_2PO_4 (75 г). Слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали через слой силикагеля (375 г), элюируя ДХМ, концентрировали и сушили в вакууме с получением 2,4-диметил-3-нитрофенола (18,0 г, выход 98%) в виде твердого вещества желтого цвета.

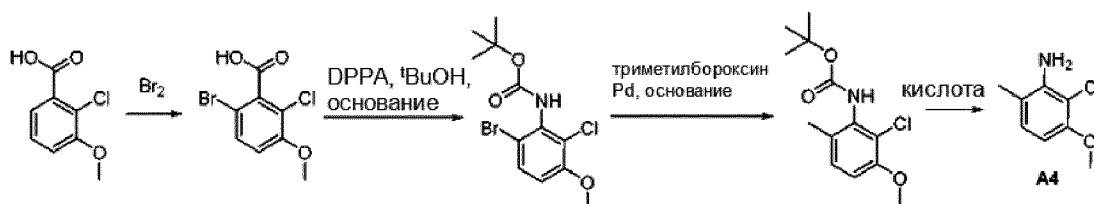
Стадия 2. К суспензии 2,4-диметил-3-нитрофенола (18,96 г, 113 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли DIPEA (23,7 мл, 136 ммоль) с последующим добавлением по каплям хлор(метокси)метана (9,5 мл, 125 ммоль). После перемешивания в течение 3,5 ч добавляли дополнительное количество хлор(метокси)метана (2,0 мл, 26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл) и разбавляли водой (100 мл). Слои разделяли, а водный слой повторно экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 0,2N HCl (2 x 100 мл), 1M NaOH (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали через слой силикагеля (около 100 куб. см), элюируя ДХМ, концентрировали и сушили в вакууме с получением 1-(метоксиметокси)-2,4-диметил-3-нитробензола (22,1 г, выход 92%) в виде воскоподобного твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 3. В колбу, содержащую палладий на угле (5,06 г, 4,76 ммоль, 10% масс./масс.) в атмосфере азота добавляли MeOH (300 мл) с последующим добавлением 1-(метоксиметокси)-2,4-диметил-3-нитробензола (20,1 г, 95,1 ммоль). Колбу продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 дней. Реакционную смесь продували азотом в течение 2 ч и добавляли целит. Смесь фильтровали через слой целита с помощью MeOH и ДХМ. Фильтрат концентрировали и сушили в вакууме с получением 3-(метоксиметокси)-2,6-диметиланилина (17,1 г, выход 99%) в виде мутного масла бледно-оранжевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 6,86 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,11 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 182,2.

Получение ариламина А4

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ариламина А4, который можно получить, как показано на схеме А4 и описано в настоящем документе. Коммерчески доступная 2-хлор-3-метоксибензойная кислота может бромироваться с помощью подходящего реагента для бромирования, а карбоновую кислоту можно превратить в NHВос в условиях Курциуса. Бром можно превратить в метил, а NHВос может расщепляться в кислых условиях с получением ариламина А4.

Схема А4



Стадия 1. К раствору 2-хлор-3-метоксибензойной кислоты (50 г, 268 ммоль) в АсОН (250 мл) и воде (250 мл) по каплям добавляли бром (27,5 мл, 537 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч, охлаждали до КТ, добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали дважды ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-2-хлор-3-метоксибензойной кислоты (71 г, количественный выход) в виде коричневого масла, которое отвердевало при выстаивании в вакууме в течение выходных.

Стадия 2. К раствору 6-бром-2-хлор-3-метоксибензойной кислоты (23,6 г, 88,9 ммоль). Et₃N (38 мл, 271 ммоль) и трет-бутанола (42,5 мл, 450 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли [азидо(фенокси)фосфорил]оксибензол (29,5 мл, 136 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до КТ, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), а органический слой промывали 5% лимонной кислотой, водой, насыщенным водным NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–20% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил N-(6-бром-2-хлор-3-метоксифенил)карбамата (16,2 г, выход 54%) в виде твердого вещества желтоватого цвета.

Стадия 3. К раствору трет-бутил N-(6-бром-2-хлор-3-метоксифенил)карбамата (25 г, 74,3 ммоль) в диоксане (500 мл) добавляли триметилбороксин (50% масс./масс. В ТГФ, 20,51 г, 81,7 ммоль). PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (5,22 г, 7,43 ммоль) и водный Na₂CO₃ (2 М, 111 мл, 223 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до КТ, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–30% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил N-(2-хлор-3-метокси-6-метилфенил)карбамата (13,8 г, выход 68%) в виде твердого вещества желтоватого цвета.

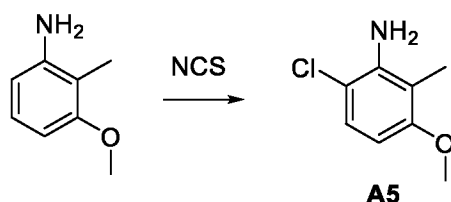
Стадия 4. HCl в диоксане (4 М, 100 мл) добавляли к раствору трет-бутил N-(2-хлор-3-метокси-6-метилфенил)карбамата (13,8 г, 50,8 ммоль) в MeOH (100 мл). Через 3 ч летучие вещества выпаривали досуха в вакууме с получением твердого вещества белого цвета, к которому добавляли при интенсивном перемешивании 250 мл EtOAc и 250 мл водного насыщенного NaHCO₃. Органический слой отделяли. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–30% EtOAc в гептане, с получением 2-хлор-3-метокси-6-метиланилина (7,9 г, выход 91%) в виде прозрачного масла, которое отвердевало при выстаивании. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,95 – 6,79 (м, 1H), 6,27 (д, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 4,06 (шир. с, 2H), 3,83 (д, J = 1,6 Гц, 3H), 2,12 (д, J = 0,8 Гц, 3H). MS: [M+1]: 172,2.

Получение ариламина A5

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ариламина A5, который можно получить, как показано на схеме A5 и описано в настоящем документе. Коммерчески доступный 3-метокси-2-метиланилин может хлорироваться с помощью реагента для хлорирования с получением ариламина A5.

Схема A5

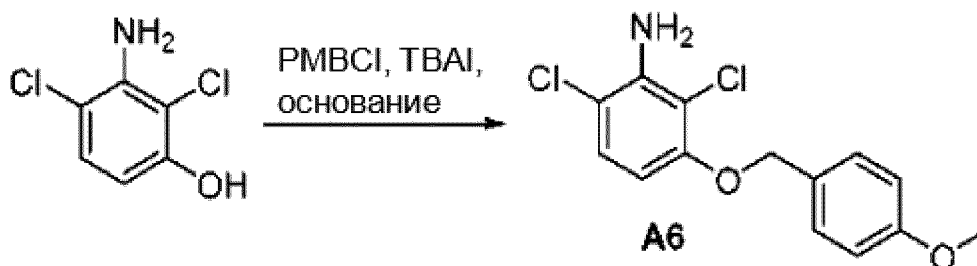


Стадия 1. NCS (98 г, 734 ммоль) добавляли 4 порциями (15 минут между каждым добавлением) к раствору 3-метокси-2-метиланилина (100 г, 729 ммоль) в ДХМ (500 мл) при 0°C. Через 30 мин после последнего добавления добавляли 100 г силикагеля, смесь выпаривали в вакууме и остаток черного цвета очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом 0–10% EtOAc в гексанах, с получением 6-хлор-3-метокси-2-метиланилина (55,6 г, выход 44%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,02 (шир. с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,07 (с, 3H). MS: [M+1]: 172,3.

Получение ариламина A6

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ариламина A6, который можно получить, как показано на схеме A6 и описано в настоящем документе. Коммерчески доступный 3-амино-2,4-дихлорфенол может быть O-защитен подходящей защитной группой, такой как O-PMB, с получением ариламина A6.

Схема A6



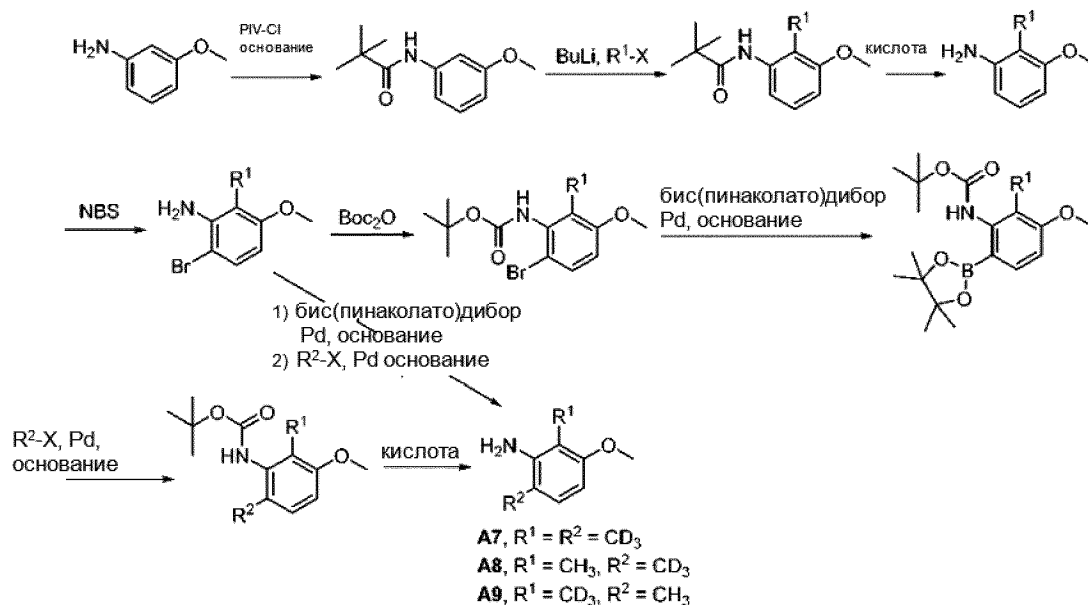
К суспензии соли HCl 3-амино-2,4-дихлорфенола (20 г, 93,3 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (14,0 мл, 103 ммоль), тетрабутиламмония йодид (1 г, 3,00 ммоль) и Cs₂CO₃ (64,0

г, 196 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем ее разбавляли водой, перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Осадок промывали водой и сушили в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–100% ДХМ в гексанах, с получением 2,6-дихлор-3-[(4-метоксифенил)метокси]анилина (20 г, выход 72%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,38 – 7,30 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 – 6,77 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,79 (с, 3H). MS: [M+1]: 298,0.

Получение ариламина A7.

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ключевого **промежуточного соединения A7, A8 или A9**, которое можно получить, как показано на схеме A7 и описано в настоящем документе (адаптировано из J. AM. CHEM. SOC. 2004, 126, 1150-1160). Коммерчески доступный 3-метоксанилин может быть N-защищен подходящей защитной группой, такой как NH-PIV. Подход направленного орто-металлирования можно использовать для введения подходящего R¹, такого как CH₃ или CD₃. Защитная группа NH-PIV может расщепляться в кислых условиях, а оставшийся орто-в-азот может бромироваться с помощью подходящего реагента для бромирования, такого как NBS. В этот момент бром может быть замещен боронатным эфиром в опосредованных металлом условиях и дополнительно дериватизирован подходящим R², таким как CH₃ или CD₃, с получением ключевого **промежуточного соединения A7, A8 или A9**. Альтернативно, броманилин может быть N-защищен подходящей защитной группой, такой как NH-Вос, перед замещением брома. В этом случае NH-Вос может расщепляться в кислых условиях с получением ключевого **промежуточного соединения A7, A8 или A9**.

Схема A7



Ариламины A7

Стадия 1. 2,2-диметилпропаноилхлорид (51 мл, 416 ммоль) медленно добавляли к раствору 3-метоксанилина (50 г, 406 ммоль, 45,5 мл), пиридина (66 мл, 816 ммоль) и DMAP (500 мг, 4,1 ммоль) в ДХМ (500 мл). Через 1 ч добавляли водный раствор 1 N HCl и слои разделяли. Водный слой повторно

экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли, промывали водным раствором 1 N HCl, соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением N-(3-метоксифенил)-2,2-диметилпропанамида (84 г, количественный выход).

Стадия 2. К раствору N-(3-метоксифенил)-2,2-диметилпропанамида (82 г, 396 ммоль) в ТГФ (820 мл) при 0°C по каплям добавляли nBuLi (2,5 M, 325 мл, 813 ммоль). Через 2 ч при 0°C раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли CD_3I (27 мл, 434 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Смесь выливали в водный раствор 1 N HCl и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением N-[3-метокси-2-(тридейтериометил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (82 г, выход 92%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. N-[3-метокси-2-(тридейтериометил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (81,5 г, 363 ммоль) в диоксане (300 мл) и HCl конц. (12 M, 300 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. Темную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, нейтрализовали водным 2N NaOH, экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением темного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–50% EtOAc в гептане, с получением 3-метокси-2-(тридейтериометил)анилина (36 г, выход 71%) в виде прозрачного масла.

Стадия 4. К раствору 3-метокси-2-(тридейтериометил)анилина (35 г, 250 ммоль) в ДХМ (500 мл) при 0°C добавляли NBS (45 г, 253 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, концентрировали до приблизительно 75 мл и фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха, а остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0%–50% EtOAc в гептане, с получением 6-бром-3-метокси-2-(тридейтериометил)анилина (35 г, выход 64%).

Стадия 5. Трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (87,2 г, 400 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-3-метокси-2-(тридейтериометил)анилина (35 г, 160 ммоль), DMAP (3,90 г, 32 ммоль) и DIPEA (415 ммоль, 72,3 мл) в ТГФ (500 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, а остаток фильтровали через силикагель, элюируя 50% EtOAc в гептане, с получением смеси трет-бутил N-[6-бром-3-метокси-2-(тридейтериометил)фенил]карбамата и трет-бутил N-[6-бром-3-метокси-2-(тридейтериометил)фенил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (64 г) в виде прозрачного масла, которое растворяли в метаноле (500 мл). Добавляли K_2CO_3 (110 г, 796 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. К остатку добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–40% EtOAc, с получением трет-бутил N-[6-бром-3-метокси-2-(тридейтериометил)фенил]карбамата (50 г, количественный выход) в виде прозрачного масла.

Стадия 6. К раствору трет-бутил N-[6-бром-3-метокси-2-(тридейтериометил)фенил]карбамата (33 г, 103 ммоль) в диоксане (700 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (51 г, 201 ммоль), KOAc (35,5 г, 362 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7,6 г, 10,4 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме, снова заполняли азотом и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали до меньшего объема. Черный остаток разбавляли EtOAc и фильтровали через слой силикагеля (250 г), элюируя 2 л 50% EtOAc в гептане. Фильтрат выпаривали, а остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–20% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил N-[3-

метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тридейтериометил)фенил]карбамата (22,5 г, выход 59%),

который отвердевал при выстаивании в вакууме.

Стадия 7. К раствору $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5,3 г, 7,24 ммоль) в ДМФ (500 мл) быстро последовательно добавляли CD_3I (60,6 г, 418 ммоль, 26 мл), трет-бутил N-[3-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тридейтериометил)фенил]карбамат (52 г, 142 ммоль) и водный трехосновный фосфат калия (2 М, 350 мл). Азот барботировали через раствор в течение 2 мин, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин в атмосфере азота, затем охлаждали до КТ и добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–20% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил N-[3-метокси-2,6-бис(тридейтериометил)фенил]карбамата (15 г, выход 41%) в виде густого прозрачного масла.

Стадия 8. HCl в диоксане (4 М, 100 мл) добавляли к раствору трет-бутил N-[3-метокси-2,6-бис(тридейтериометил)фенил]карбамата (22,5 г, 87,4 ммоль) в MeOH (100 мл). Через 3 ч летучие вещества удаляли в вакууме с получением твердого вещества белого цвета. Добавляли EtOAc и воду с последующим добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 до щелочного pH. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0–40% EtOAc в гептане, с получением 3-метокси-2,6-бис(тридейтериометил)анилина (7,5 г, выход 55%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 6,96 (дд, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H), 3,64 (с, 2H). MS: $[\text{M}+1]$: 158,3.

Альтернативный путь, используемый для получения ариламина A8 (без Boc)

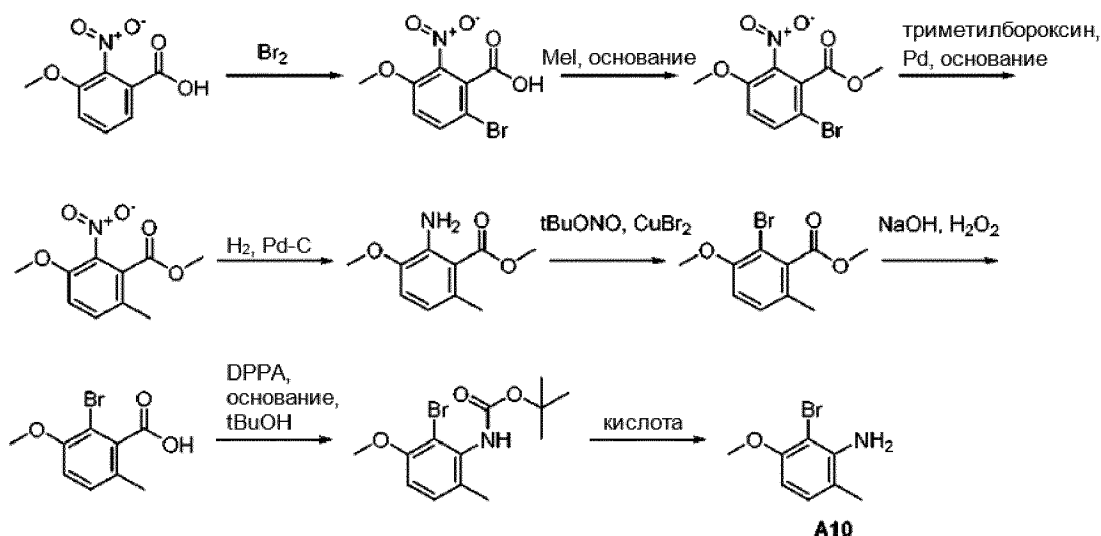
Стадия 1. В герметичной пробирке 6-бром-3-метокси-2-метиланилин (3,4 г, 15,7 ммоль), бис(пинаколато)дибор (5,58 г, 21,98 ммоль) и Cs_2CO_3 (15,4 г, 47,1 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (68 мл) и азот продували через реакционную смесь в течение 15 мин. Затем в реакционную смесь добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,92 г, 2,36 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 10–12% EtOAc в гексанах, с получением 3-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,50 г, выход 60%).

Стадия 2. В герметичной пробирке 3-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (2,5 г, 9,39 ммоль), йодметан- d_3 (4,08 г, 28,19 ммоль) и трехосновный фосфат калия (9,95 г, 46,9 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (50 мл) и азот продували через реакционную смесь в течение 15 мин. Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,766 г, 0,939 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 6–8% EtOAc в гексанах, с получением чистого 3-метокси-2-метил-6-(метил- d_3)анилина в виде бесцветной жидкости (0,75 г, выход 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 1,94 (с, 3H). MS: $[\text{M}+1]$: 155,3.

Получение ариламина A10

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ключевого **промежуточного соединения A10**, которое можно получить, как показано на схеме A8 и описано в настоящем документе. Коммерчески доступная 3-метокси-2-нитробензойная кислота может бромироваться. Кислота затем может этерифицироваться, бром может быть превращен в метил, а нитро восстановлен до амина. Полученный амина может быть превращен в бром в условиях Зандмейера, а сложный эфир затем может быть омылен. Полученная кислота затем может быть превращена в NH-Вос в условиях Курциуса. В этом случае NH-Вос может расщепляться в кислых условиях с получением ключевого **промежуточного соединения A10**.

Схема A8



Стадия 1. К 3-метокси-2-нитробензойной кислоте (10,04 г, 50,93 ммоль) и Ag_2SO_4 (8,10 г, 26,0 ммоль) в темноте по каплям добавляли конц. серную кислоту (200 мл) и молекулярный бром (9,4 г, 58,6 ммоль, 3,0 мл). Смесь перемешивали в темноте в течение 3,5 ч, затем гасили добавлением колотого льда, охлаждали на ледяной бане и перемешивали. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали H_2O и сушили на воздухе. Полученное твердое вещество растворяли в ацетоне (300 мл), фильтровали, остаток (соли серебра) промывали ацетоном. Фильтрат сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-3-метокси-2-нитробензойной кислоты (14,64 г, выход 100%) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 2. К раствору 6-бром-3-метокси-2-нитробензойной кислоты (14,64 г, 53,0 ммоль) в ДМФ (140 мл) добавляли безводный карбонат калия (14,66 г, 106,1 ммоль) с последующим добавлением метилиодида (11,4 г, 80,3 ммоль, 5,0 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч по каплям добавляли H_2O (420 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали H_2O , сушили на воздухе, затем сушили в вакууме с получением метил 6-бром-3-метокси-2-нитробензоата (12,89 г, выход 84%) в виде твердого вещества светло-бежевого цвета.

Стадия 3. В сосуде высокого давления раствор метил 6-бром-3-метокси-2-нитробензоата (6,0 г, 20,7 ммоль) в диоксане (100 мл) и водном растворе Na_2CO_3 (2 М, 31 мл, 62,3 ммоль) барботировали N_2 , затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,64 г, 2,01 ммоль) и триметилбороксин (6,74 г, 26,8 ммоль, 7,5 мл). Раствор барботировали N_2 . Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали через слой силикагеля и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом EtOAc (0–100%) в Нер. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением метил 3-метокси-6-метил-2-нитробензоата (3,06 г, выход 66%) в виде воскоподобного твердого вещества светло-бежевого цвета.

5 Стадия 4. К раствору метил 3-метокси-6-метил-2-нитробензоата (3,06 г, 13,6 ммоль) в MeOH (225 мл) добавляли палладий на угле (10% масс./масс., 1,42 г, 1,33 ммоль), суспендированный в некотором количестве MeOH . Смесь продували H_2 и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Суспензию фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали, затем сушили в вакууме с получением метил 2-амино-3-метокси-6-метилбензоата (2,56 г, выход 97%) в виде масла светло-янтарного цвета.

10 Стадия 5. К раствору метил 2-амино-3-метокси-6-метилбензоата (2,13 г, 10,9 ммоль) в DMF (12 мл) и MeCN (18 мл) добавляли трет-бутилнитрит (2,0 мл, 17 ммоль) с последующим добавлением бромид меди (II) (2,86 г, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 9 мин, затем охлаждали до КТ, разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным NH_4Cl , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали .

15 Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–70%) в Нер. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением метил 2-бром-3-метокси-6-метилбензоата (1,52 г, выход 54%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,15 – 7,05 (м, 1H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,26 (д, J = 0,7 Гц, 3H).

20 Стадия 6. К раствору метил 2-бром-3-метокси-6-метилбензоата (1,52 г, 5,87 ммоль) в MeOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный NaOH (4 М, 15 мл, 60,0 ммоль) и 30% раствор перекиси водорода (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, затем при 90°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до КТ и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли 3N HCl (20 мл) и экстрагировали $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ (4:1, 4х). Объединенные органические экстракты концентрировали, затем сушили в вакууме и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя

25 градиентом MeOH (0–10%) в CH_2Cl_2 с модификатором 1% AcOH . Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-3-метокси-6-метилбензойной кислоты (896 мг, выход 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 7. К раствору 2-бром-3-метокси-6-метилбензойной кислоты (1,15 г, 4,68 ммоль), триэтиламина (1,42 г, 14,1 ммоль, 2,0 мл) и трет-бутанола (1,73 г, 23,4 ммоль, 2,25 мл) в толуоле (8 мл)

30 добавляли DPPA (1,93 г, 7,01 ммоль, 1,52 мл), смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали до КТ. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разводили 15% водн. раствором лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали водным 1N NaOH , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–30%) в Нер.

35 Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-(2-бром-3-метокси-6-метилфенил)карбамата (1,34 г, выход 91%) в виде бесцветного масла.

Стадия 8. К раствору трет-бутил N-(2-бром-3-метокси-6-метилфенил)карбамата (1,34 г, 4,24 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 10,5 мл, 42,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 75 мин. Раствор выпаривали досуха в вакууме, затем суспендировали в насыщенном водном

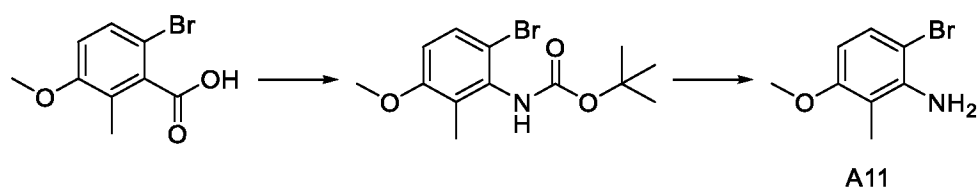
40 NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3 х, фазовый сепаратор). Объединенные органические экстракты концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом EtOAc (0–50%) в Нер. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-

бром-3-метокси-6-метиланилина (807 мг, выход 88%) в виде воскоподобного твердого вещества грязно-белого цвета. MS: [M+1]: 218,0.

Получение ариламина A11

Соединения по настоящему изобретению можно получить из ключевого **промежуточного соединения A11**, которое можно получить, как показано на схеме A9 и описано в настоящем документе. Коммерчески доступная 6-бром-3-метокси-2-метилбензойная кислота может быть превращена в N-Вос в условиях перестройки Курциуса. NH-Вос может расщепляться в кислых условиях с получением ключевого **промежуточного соединения A11**.

Схема A9



Стадия 1. К раствору 6-бром-3-метокси-2-метилбензойной кислоты (1 г, 4,08 ммоль), триэтиламина (1,23 г, 12,2 ммоль, 1,70 мл) и *трет*-бутанола (1,55 г, 20,9 ммоль) в толуоле (7 мл) добавляли [азидо(фенокси)фосфорил]оксибензол (1,72 г, 6,25 ммоль, 1,35 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 ч и охлаждали до КТ. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разводили 15% водн. раствором лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–30%) в Нер. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-(6-бром-3-метокси-2-метилфенил)карбамата (1,41 г, количественный выход) в виде бесцветного масла, которое использовали неочищенным на следующей стадии.

Стадия 2. К раствору трет-бутил N-(6-бром-3-метокси-2-метилфенил)карбамата (1,41 г, 4,46 ммоль) в MeOH (22 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 22 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 80 мин. Раствор выпаривали досуха в вакууме, затем суспендировали в насыщенном водном NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3 х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (сухая нагрузка), элюируя градиентом EtOAc (0–50%) в Нер. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-3-метокси-2-метиланилина (586 мг, выход 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,23 (дд, J = 8,8, 0,6 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,06 (шир. с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,09 (t, J = 0,5 Гц, 3H). MS: [M+1]: 218,0.

Хиральное разделение выбранных соединений

Рацемические смеси атропоизомеров разделяли с помощью методов хиральной СФХ на Mettler Toledo Minigram SFC (MTM), Waters Prep 15 SFC-MS (WP15) или Waters Prep 100 SFC-MS (WP100) (таблица 3). Соответствующую колонку выбирали для достижения удовлетворительного разрешения пиков. Соответствующие фракции для каждого пика объединяли, концентрировали и обычно растворяли в смеси воды и подходящего смешивающегося с водой органического растворителя, такого как EtOH, ИПС, CH₃CN или их смесь, и лиофилизировали. Разделенные продукты подвергали повторному анализу хиральной СФХ

для оценки хиральной чистоты.

C1A представляет собой Phenomenex Lux Cellulose-2, 10 x 250 мм, 5 μм; C1B представляет собой Phenomenex Lux Cellulose-2, 30 x 250 мм, 5 μм; C2 представляет собой Chiral Technologies IA, 10 x 250 мм, 5 μм; C3 представляет собой Chiral Technologies IC, 10 x 250 мм, 5 μм; C4 представляет собой Chiral Technologies ID, 10 x 250 мм, 5 μм; C5 представляет собой Chiral Technologies IG, 10 x 250 мм, 5 μм; C6 представляет собой Chiral Technologies AS, 10 x 250 мм, 5 μм; C7 представляет собой Phenomenex Lux Cellulose-4, 10 x 250 мм, 5 μм.

Структурные типы разделенных атропоизомеров подтверждали биологической активностью, где биологически активный энантиомер определяли как имеющий конфигурацию (*S*), что подтверждалось рентгеновской кристаллографией ключевых соединений.

Таблица 3

Смесь Соед. №	Пик 1 Соед. №	Пик 2 Соед. №	Инструмент	Колонка	Элюент (% , скорость потока (мл/мин))
28	29	30	WP15	C4	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
38	39	40	MTM	C2	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
43	44	45	MTM	C4	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
46	47	48	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH + 0,1% муравьиная кислота (55%,10)
49	50	51	MTM	C4	MeOH + 10 mM формиат аммония (25%,10)
54	55	56	MTM	C1A	MeOH + 10 mM формиат аммония (55%,10)
61	62	63	MTM	C4	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
69	70	71	MTM	C4	MeOH (20%,10)
83	84	82	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (55%,10)
97	98	99	MTM	C5	ИПС (30%,10)
104	105	106	MTM	C1A	MeOH + 10 mM формиат аммония (35%,10)
110	111	112	WP15	C1A	MeOH (55%,10)
113	114	115	MTM	C3	MeOH (20%,10)
116	117	118	WP100	C1B	1:1 ACN/EtOH (50%,70)
119	120	121	WP100	C1B	1:1 ACN/EtOH (45%,70)
125	126	127	WP100	C1B	1:1 ACN/EtOH (50%,70)
132	133	134	WP100	C1B	1:1 ACN/EtOH (45%,70)
135	136	137	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (45%,10)

Смесь Соед. №	Пик 1 Соед. №	Пик 2 Соед. №	Инструмент	Колонка	Элюент (% , скорость потока (мл/мин))
138	139	140	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (40%,10)
141	142	н/д	WP100	C1B	1:1 ACN/EtOH (50%,70)
143	144	145	MTM	C5	ИПС (30%,10)
147	148	149	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (55%,10)
164	165	166	WP100	C1B	1:1 ACN/EtOH (55%,70)
170	171	172	MTM	C3	MeOH (45%,10)
173	174	175	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (55%,10)
285	176	177	MTM	C1A	ИПС (50%,10)
178	179	180	MTM	C1A	ACN/EtOH (45%,10)
181	182	183	WP-100	C1B	ИПС + 10 mM формиат аммония (55%,70)
184	185	186	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
187	188	189	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
190	191	192	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (40%,10)
193	194	195	MTM	C5	1:1 ACN/EtOH + 0,1% муравьиная кислота (30%,10)
201	203	205	WP100	C1B	ACN/EtOH (45%, 70)
286	196	197	MTM	C1A	ИПС (50%,10)
198	199	200	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (40%,10)
266	264	265	WP100	C1B	ACN/EtOH (55%,70)
271	272	273	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (45%,10)
275	274	276	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (50%,10)
Пр. соед. D	Пр. соед. D1	Пр. соед. D2	WP100	C1B	MeOH (25%,70)
270	288	269	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (55%,10)
267	287	268	MTM	C1A	ИПС + 10 mM формиат аммония (55%,10)
289	290	291	MTM	C3	MeOH + 10 mM формиат аммония (30%,10)
292	293	294	WP15	C7	MeOH + 10 mM формиат аммония (55%,10)
295	296	297	MTM	C1A	MeOH (55%, 10)

Смесь Соед. №	Пик 1 Соед. №	Пик 2 Соед. №	Инструмент	Колонка	Элюент (% , скорость потока (мл/мин))
298	299	300	MTM	C1A	MeOH (55%, 10)
301	302	303	MTM	C1A	MeOH (35%, 10)
304	305	306	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (55%,10)
308	309	310	WP15	C1A	MeOH (55%, 10)
313	314	315	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (40%,10)
316	317	318	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (40%,10)
319	320	321	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (50%,10)
131	322	323	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (35%,10)
324	325	326	MTM	C1A	1:1 ACN/EtOH (45%,10)

Пример 2. Ферментативный анализ

Для обнаружения активности киназы Myt1 использовали анализ рекомбинантной киназы Myt1 человека, измеряющий гидролиз АТФ с помощью коммерчески доступного анализа ADP-Glo (киназный анализ ADP-Glo™ от Promega, 10 000 анализов, №V9102). Вкратце, 5 мкл рекомбинантной Myt1 человека (полноразмерный рекомбинантный белок PKMYT1 человека, экспрессируемый в клетках насекомых, от Thermo Fisher №A33387; чистота ~80%) получали в реакционном буфере (70 mM HEPES, 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 50 мкг/мл ПЭГ 20000, 3 мкМ Na-ортованадата, 1,2 mM DTT) и добавляли на белый необработанный 384-луночный полистирольный микропланшет с плоским дном (Corning №3572). После этого 5 мкл соединений (разбавленных в реакционном буфере до 0,5% ДМСО) добавляли на микропланшет, планшет короткое время центрифугировали и инкубировали при 22°C в течение 15 минут. Раствор сверхчистого аденозинтрифосфата (АТФ) (набор ADP-Glo от Promega) разбавляли в реакционном буфере и добавляли 5 мкл на микропланшет, короткое время центрифугировали и инкубировали в течение 60 мин при 30°C. Конечная концентрация фермента Myt1 составила 18 нМ, а конечная концентрация АТФ составила 10 мкМ. После 60-минутной инкубации добавляли 15 мкл реагента ADP-Glo, планшет короткое время центрифугировали, герметично закрывали и инкубировали в темноте в течение 40 минут при 22°C. После этого добавляли 30 мкл реагента для определения киназы в каждую лунку, планшет короткое время центрифугировали, герметично закрывали и инкубировали в течение 45–60 минут при 22°C в темноте. Люминесценцию считывали, используя Envision (250 мс интеграция). IC₅₀ и % макс. ингибирования рассчитывали для каждого протестированного ингибирующего соединения.

Примеры полученных соединений и их активности представлены в таблице 4 ниже.

Таблица 4

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
1	A	50	m/z 412,4
2	A	231	m/z 395,5
3	A	462	m/z 391,5
4	C	922	m/z 317,2
5	C	277	m/z 349,4

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
6	C	1240	m/z 349,2
7	C	605	m/z 445,2
8	C	164	m/z 375,4
9	C	363	m/z 403,2
10	C	187	m/z 403,4
11	C	252	m/z 349,2
12	C	988	m/z 363,2
13	C	190	m/z 487,5
14	C	480	m/z 384,2
15	C	1090	m/z 411,9
16	C	9630	m/z 505,6
17	C	9060	m/z 379,2
18	C	1940	m/z 410,4
19	C	527	m/z 383,2
20	C	182	m/z 417,2
21	C	283	m/z 417,2
22	C	79	m/z 375,4
23	C	2470	m/z 361,2
24	C	29	m/z 366,2
25	C	399	m/z 378,2
26	C	2000	m/z 464,4
27	C	604	m/z 365,3
28	A	<10	m/z 381,2
29	A	<10	m/z 381,2
30	A	1830	m/z 381,2
31	J	<10	m/z 395,2
32	A	<10	m/z 409,4
33	L	<10	m/z 460,2
34	A	<10	m/z 375,4
35	A	<10	m/z 443,4
36	A	14	m/z 443,4
37	A	<10	m/z 381,2
38	A	<10	m/z 376,2
39	A	> 5000	m/z 376,2
40	A	<10	m/z 376,2
41	A	<10	m/z 381,2
42	A	<10	m/z 401,4
43	A	<10	m/z 411,2
44	A	3020	m/z 411,2
45	A	<10	m/z 411,2

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
46	A	<10	m/z 437,4
47	A	<10	m/z 437,4
48	A	> 5000	m/z 437,4
49	A	<10	m/z 409,7
50	A	<10	m/z 409,7
51	A	87	m/z 409,7
52	A	10	m/z 411,2
53	A	16	m/z 396,2
54	A	<10	m/z 383,2
55	A	<10	m/z 383,2
56	A	549	m/z 383,2
57	A	<10	m/z 376,2
58	A	<10	m/z 449,2
59	A	12	m/z 397,4
60	A	10	m/z 365,3
61	A	<10	m/z 389,2
62	A	> 5000	m/z 389,2
63	A	<10	m/z 389,2
64	A	<10	m/z 393,2
65	A	<10	m/z 364,2
66	A	10	m/z 396,2
67	A	14	m/z 382,2
68	A	10	m/z 416,2
69	A	<10	m/z 398,4
70	A	2920	m/z 398,4
71	A	<10	m/z 399,3
72	A	11	m/z 378,2
73	A	10	m/z 396,2
74	A	14	m/z 466,5
75	A	11	m/z 431,5
76	A	<10	m/z 378,2
77	A	<10	m/z 363,2
78	A	18	m/z 437,4
79	A	<10	m/z 437,4
80	A	<10	m/z 452,5
81	A	<10	m/z 381,2
82	A	> 5000	m/z 380,2
83	A	<10	m/z 380,2
84	A	<10	m/z 380,2
85	A	<10	m/z 367,2

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
86	A	<10	m/z 378,2
87	A	<10	m/z 424,5
88	A	<10	m/z 369,2
89	A	<10	m/z 369,2
90	A	2800	m/z 369,2
91	A	<10	m/z 369,2
92	A	<10	m/z 409,2
93	A (из пр. соедин. D2)	<10	m/z 409,2
94	A	<10	m/z 338,2
95	A (из пр. соедин. D2)	<10	m/z 338,2
96	A	10	m/z 354,2
97	M	12	m/z 375,2
98	M	> 5000	m/z 375,2
99	M	<10	m/z 375,2
100	J	<10	m/z 352,2
101	J	<10	m/z 367,2
102	J	13	m/z 392,2
104	A	<10	m/z 358,5
105	A	3060	m/z 358,5
106	A	<10	m/z 358,5
107	A	12	m/z 373,8
110	J	н/д	m/z 355,2
111	J	<10	m/z 355,2
112	J	1380	m/z 355,2
113	A	<10	m/z 344,2
114	A	4680	m/z 344,2
115	A	<10	m/z 344,2
116	D	<10	m/z 337,2
117	D	<10	m/z 337,3
118	D	611	m/z 337,3
119	D	<10	m/z 311,2
120	D	<10	m/z 311,2
121	D	1020	m/z 311,2
125	D	16	m/z 325,2
126	D	<10	m/z 325,2
127	D	271	m/z 325,2
131	D	<10	m/z 355,2
132	D или K	<10	m/z 331,2
133	D или K	<10	m/z 331,2
134	D или K	653	m/z 331,2

Соединение	Способ	IC ₅₀ Мут1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
135	D	<10	m/z 314,2
136	D	<10	m/z 314,2
137	D	476	m/z 314,2
138	D	<10	m/z 339,2
139	D	<10	m/z 339,2
140	D	526	m/z 339,2
141	D	<10	m/z 375,2
142	D	<10	m/z 375,2
143	O	<10	m/z 322,2
144	O	<10	m/z 322,2
145	O	> 2000	m/z 322,2
146	E	1420	m/z 284,2
147	E	55	m/z 299,3
148	E	32	m/z 299,3
149	E	> 5000	m/z 299,3
150	B	1350	m/z 360,2
151	B	2750	m/z 390,2
152	E	84	m/z 312,1
153	B	3550	m/z 391,2
154	B	6350	m/z 413,2
155	B	1020	m/z 350,2
156	B	465	m/z 403,3
157	B	1240	m/z 417,2
158	B	953	m/z 385,2
159	B	1720	m/z 389,2
160	B	554	m/z 385,3
161	B	671	m/z 411,3
162	B	596	m/z 389,2
163	B	334	m/z 407,2
164	E	<10	m/z 326,1
165	E	<10	m/z 326,1
166	E	3140	m/z 326,1
167	B	361	m/z 298,2
168	E	<10	m/z 346,4
170	E	н/д	m/z 346,3
171	E	6140	m/z 346,3
172	E	<10	m/z 346,3
173	A	<10	m/z 352,4
174	A	<10	m/z 352,4
175	A	> 5000	m/z 352,4

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
176	A	<10	m/z 312,1
177	A	> 2000	m/z 312,2
178	A	<10	m/z 358,2
179	A	<10	m/z 358,2
180	A	89	m/z 358,2
181	D или O	<10	m/z 325,1
182	D или O	<10	m/z 325,2
183	D или O	1360	m/z 325,2
184	A	10	m/z 340,1
185	A	<10	m/z 340,2
186	A	1750	m/z 340,1
187	D	<10	m/z 391,1
188	D	<10	m/z 391,1
189	D	1010	m/z 391,1
190	A	12	m/z 356,2
191	A	<10	m/z 356,2
192	A	> 2000	m/z 356,2
193	D	<10	m/z 311,1
194	D	> 2000	m/z 311,1
195	D	<10	m/z 311,1
196	F	<10	m/z 312,1
197	F	1700	m/z 312,1
198	A	<10	m/z 406,1
199	A	<10	m/z 406,2
200	A	> 2000	m/z 406,2
201	D	<10	m/z 345,1
202	A	<10	m/z 338,1
203	D	<10	m/z 345,1
204	A (из пр. соедин. D2)	<10	m/z 340,1
205	D	168	m/z 345,1
206	A (из пр. соедин. D2)	<10	m/z 326,1
208	A (из пр. соедин. D2)	<10	m/z 322,1
209	N	28	m/z 311,1
212	G	3440	m/z 351,3
213	G	195	m/z 351,3
214	H	136	m/z 445,3
215	H	24	m/z 544,5
216	H	76	m/z 504,5
217	A	168	m/z 421,4
218	F	22	m/z 421,4

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
219	A	46	m/z 324,2
220	A	<10	m/z 341,4
221	I	81	m/z 365,3
222	F	<10	m/z 420,4
223	F	15	m/z 457,4
224	F	13	m/z 406,4
225	F	34	m/z 406,4
226	F	12	m/z 379,4
227	F	50	m/z 399,3
228	F	21	m/z 362,4
229	F	52	m/z 366,4
230	F	368	m/z 398,4
231	F	<10	m/z 422,4
232	F	11	m/z 392,4
233	F	10	m/z 426,3
234	F	14	m/z 408,3
235	F	13	m/z 406,4
236	F	16	m/z 408,4
237	F	19	m/z 436,4
238	F	10	m/z 394,3
239	F	15	m/z 380,4
240	F	191	m/z 410,4
241	F	24	m/z 366,4
242	F	<10	m/z 456,4
243	A	69	m/z 418,3
244	A	16	m/z 369,4
245	A	11	m/z 431,4
246	A	84	m/z 397,4
247	A	17	m/z 427,4
248	A	<10	m/z 431,3
249	A	20	m/z 415,4
250	A	<10	m/z 376,3
251	A	1420	m/z 376,3
252	A	<10	m/z 376,3
253	A	24	m/z 395,4
254	A	10	m/z 428,4
255	A	109	m/z 393,4
256	H	50	m/z 378,4
257	F	43	m/z 324,3
258	A	3130	m/z 475,5

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
259	A	<10	m/z 324,3
260	A	27	m/z 354,4
261	A	45	m/z 376,3
262	E	<10	m/z 352,4
263	A	16	m/z 348,2
264	L	<10	m/z 332,2
265	L	> 2000	m/z 332,2
266	L	н/д	m/z 332,2
267	L	н/д	m/z 329,2
268	L	> 2000	m/z 329,2
269	L	> 2000	m/z 329,3
270	L	н/д	m/z 329,2
271	L	н/д	m/z 395,1
272	L	<10	m/z 395,1
273	L	585	m/z 395,1
274	A	<10	m/z 315,3
275	A	н/д	m/z 315,3
276	A	> 2000	m/z 315,3
278	A с 2- (метилсульфонил)ацетонитрилом вместо малононитрила	> 5000	m/z 411,3
279	A	250	m/z 391,4
280	A	80	m/z 395,4
281	A	784	m/z 390,5
282	A	625	m/z 389,4
283	A	32	m/z 459,2
284	A	238	m/z 391,5
285	A	11	m/z 312,0
286	F	н/д	m/z 312,1
287	L	<10	m/z 329,2
288	L	<10	m/z 329,2
289	K	<10	m/z 397,0
290	K	<10	m/z 397,0
291	K	> 2000	m/z 397,0
292	D или O	<10	m/z 331,3
293	D или O	<10	m/z 331,3
294	D или O	> 2000	m/z 331,3
295	D	<10	m/z 374,2
296	D	<10	m/z 374,2
297	D	> 2000	m/z 374,2

Соединение	Способ	IC ₅₀ Myt1 (нМ)	МС (ИЭР) [M+1] ⁺
298	D	<10	m/z 380,2
299	D	<10	m/z 380,2
300	D	> 2000	m/z 380,2
301	K	13	m/z 397,0
302	K	<10	m/z 397,0
303	K	> 2000	m/z 397,0
304	D	<10	m/z 379,2
305	D	<10	m/z 379,2
306	D	> 2000	m/z 379,2
307	D	<10	m/z 381,2
308	D	<10	m/z 380,2
309	D	<10	m/z 380,2
310	D	> 2000	m/z 380,2
311	D	<10	m/z 401,2
312	D	<10	m/z 322,2
313	K	<10	m/z 345,1
314	K	<10	m/z 345,1
315	K	> 2000	m/z 345,1
316	K	<10	m/z 365,2
317	K	<10	m/z 365,2
318	K	> 2000	m/z 365,2
319	D	<10	m/z 423,2
320	D	<10	m/z 423,2
321	D	> 2000	m/z 423,2
322	D	<10	m/z 355,2
323	D	> 2000	m/z 355,2
324	D	<10	m/z 337,2
325	D	<10	m/z 337,2
326	D	> 2000	m/z 337,2
327	D	<10	m/z 351,1
328	Гидрогенолиз 142	<10	m/z 297,3

В таблице 4 в колонке «Способ» указан способ приготовления, описанный выше, который используется при получении соединений.

5 Пример 3. Генетическая валидация

Две онРНК для *PKMYT1* и одну онРНК для LacZ (контроль) трансдуцировали в родительские клоны RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клоны, сверхэкспрессирующие *CCNE1*. Инфицированные клетки высевали на планшет при низкой плотности, чтобы измерить их способность образовывать колонии из < 50 клеток. Через 10 дней роста колонии окрашивали, визуализировали и количественно определяли. С помощью анализа

клоногенной выживаемости мы наблюдали значительный дефект клеточной приспособленности в клетках, сверхэкспрессирующих *CCNE1*, по сравнению с родительскими клетками, трансдуцированными онРНК *PKMYT1* (ФИГ. 3А и 3В). Этот эксперимент повторяли с использованием родительских клонов FT282-hTERT TP53^{-/-} (ДТ) и клонов, сверхэкспрессирующих *CCNE1*, и наблюдали аналогичные результаты (ФИГ. 4А и 4В).

Для определения того, отвечает ли активность киназы PKMYT1 за поддержание жизнеспособности клеток RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-}, сверхэкспрессирующих *CCNE1*, открытую рамку считывания (ОРС) *PKMYT1* клонировали в индуцируемый вектор экспрессии млекопитающего. Затем создавали устойчивые к онРНК молчащие мутации в последовательности ОРС *PKMYT1* путем ПЦР-мутагенеза. Была создана одноточечная мутация, которая приводила к изменению аминокислоты с аспарагина (N) на аланин (A) в остатке 238. Изменение аминокислоты N238A в киназном домене приводило к образованию каталитически неактивного мутанта *PKMYT1*. Были получены стабильные клеточные линии в родительских клонах RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} и клонах, сверхэкспрессирующих *CCNE1*, которые экспрессировали либо ОРС *PKMYT1* дикого типа, либо мутант N238A без киназной активности (ФИГ. 5А). Эти стабильные клеточные линии были трансдуцированы ненацеленной онРНК LacZ или онРНК №4 PKMYT1. Клетки затем высевали на планшет при низкой плотности, чтобы измерить их способность образовывать колонии из > 50 клеток. Через 10 дней роста колонии окрашивали, визуализировали и количественно определяли. Экспрессия устойчивой к онРНК ОРС *PKMYT1*, но не каталитически мертвой версии, восстанавливала дефект приспособленности, вызванный трансдукцией онРНК №4 в оба клон, сверхэкспрессирующих *CCNE1* (ФИГ. 5В и 5С). Этот результат продемонстрировал, что нацеливание активности киназы PKMYT1 избирательно уничтожает клетки, сверхэкспрессирующие *CCNE1*.

Пример 4. Фармакологическая валидация

Родительские клоны RPE1-hTERT Cas9 TP53^{-/-} (ДТ) и клоны, сверхэкспрессирующие *CCNE1*, обрабатывали соединением 133 при титровании дозы и определяли жизнеспособность клеток. Было обнаружено, что клетки, сверхэкспрессирующие *CCNE1*, являются более чувствительными к соединению 133, чем соответствующие клетки ДТ (ФИГ. 3С). Аналогичный эффект наблюдали в клонах FT282-hTERT TP53^{R175H} ДТ и клонах, сверхэкспрессирующих *CCNE1* (ФИГ. 4С). Для анализов пролиферации доза-ответ с использованием линий клеток RPE1-hTERT и FT282-hTERT, клетки высевали на 96-луночные планшеты и вводили серийно разведенный ингибитор Myt1. Клетки визуализировали один раз в день с помощью микроскопа IncuCyte S3 и рассчитывали процент слияния в лунке с течением времени. Когда клетки достигали четырех удвоений популяции, эксперимент завершали и строили кривые IC₅₀ для конечного момента времени. Процент слияния рассчитывали относительно слияния клеток в необработанных лунках.

Панель из 16 раковых клеточных линий с нормальными (n=8) или повышенными уровнями *CCNE1* (n=8) оценивали в отношении их чувствительности к соединению 28 в анализе пролиферации клеток (ФИГ. 6). Кривые «доза-ответ» для этих анализов пролиферации раковых клеточных линий были построены следующим образом. Клетки высевали на 96-луночные планшеты и вводили серийно разведенное соединение 28. Через 7 дней Cell Titer Glo (СТГ) использовали для оценки состояния пролиферации этих клеток и значения IC₅₀ наносили на график.

Аналогичный эксперимент проводили для панели 8 раковых клеточных линий с FBXW7 дикого типа (n=5) или с мутациями FBXW7 (n=3), в котором эти клетки оценивали в отношении их чувствительности к

соединению 95 в анализе пролиферации клеток (ФИГ. 7). Кривые «доза-ответ» для этих анализов пролиферации раковых клеточных линий были построены следующим образом. Клетки высевали на 96-луночные планшеты и вводили серийно разведенный ингибитор Myt1. Клетки визуализировали один раз в день с помощью микроскопа IncuCyte S3 и рассчитывали процент слияния в лунке с течением времени. Когда клетки достигали четырех удвоений популяции, эксперимент завершали и строили кривые IC₅₀ для конечного момента времени. Процент слияния рассчитывали относительно слияния клеток в необработанных лунках.

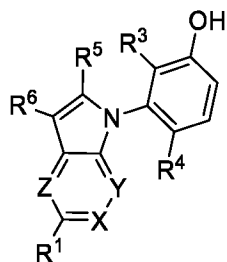
ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Различные модификации и вариации описанного изобретения будут очевидны специалистам в данной области без отклонения от объема и сущности изобретения. Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами реализации, следует понимать, что заявленное изобретение не должно чрезмерно ограничиваться такими конкретными вариантами реализации. Действительно, предполагается, что различные модификации описанных способов реализации изобретения, которые очевидны для специалистов в данной области техники, находятся в пределах объема изобретения.

Другие варианты реализации указаны в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5 (I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой N или CR²;

10 R¹ и каждый R² независимо представляют собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, циано, -N(R⁷)₂, -OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₂R^{7A} или -Q-R^{7B}; или R¹ объединяется с одним
15 R², который присоединен к соседнему R¹, с образованием необязательно замещенного C₃₋₆ алкилена;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или галоген;
R⁵ представляет собой H или -N(R⁷)₂;

R⁶ представляет собой -C(O)NH(R⁸), -C(O)R^{7A} или -SO₂R^{7A};

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил,
20 необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил или -SO₂R^{7A}; или две группы R⁷ вместе с атомом, к которому они обе присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

25 каждый R^{7A} независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил;

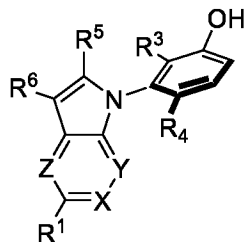
каждый R^{7B} независимо представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил,
30 необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₂R^{7A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил,
необязательно замещенный C₂₋₆ алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил C₁₋₆ алкил,
необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил или необязательно
35 замещенный C₁₋₉ гетероарил; или два R⁸ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉ гетероцикла;

Q представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенилен, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинилен, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкилен,

необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенилен, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арилен, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероциклилен или необязательно замещенный C₁₋₉ гетероариллен.

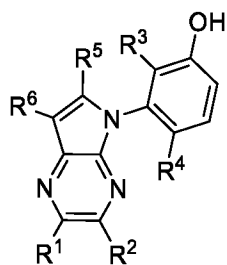
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение обогащено атропоизомером формулы (IA):



(IA)

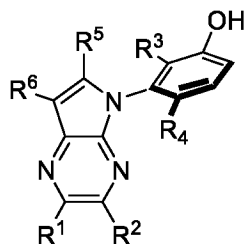
3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, причем X представляет собой CR².

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу (II):



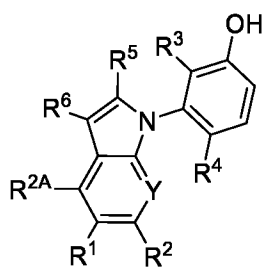
(II)

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение обогащено атропоизомером формулы (IIA):



(IIA)

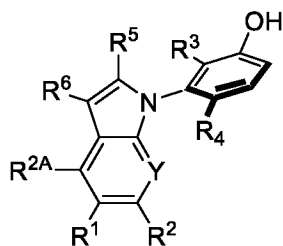
6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу (III):



(III)

где R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкенил, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₂₋₉ гетероцикл C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉ гетероарил C₁₋₆ алкил, галоген, –N(R⁷)₂, –OR⁷, –C(O)N(R⁸)₂, –SO₂N(R⁸)₂, –SO₂R^{7A} или –Q–R^{7B}.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение обогащено атропоизомером формулы (IIIА):



(IIIА)

8. Соединение по п. 6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил или галоген.

9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R³ представляет собой галоген.

11. Соединение по любому из пп. 1–10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1–10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R⁴ представляет собой галоген.

13. Соединение по п. 10 или 12, причем галоген представляет собой хлор.

14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R²

представляет собой водород.

15. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

5

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^2 представляет собой необязательно замещенный метил или необязательно замещенный изопропил.

17. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^2 представляет собой галоген.

10

18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой водород.

19. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой галоген.

15

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой хлор или бром.

20

21. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный метил, необязательно замещенный этил, необязательно замещенный изопропил или необязательно замещенный бутил.

25

23. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-9} гетероарил.

30

24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой 1,3-тиазолил, 1,2-тиазолил, 1,3-оксазолил, бензо-1,3-тиазолил, бензо-1,3-оксазолил, индолил, бензимидазолил, пиридил, имидазолил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил или пиразолил, при этом R^1 необязательно замещен заместителями, как определено для необязательно замещенного C_{1-9} гетероарила.

35

25. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил.

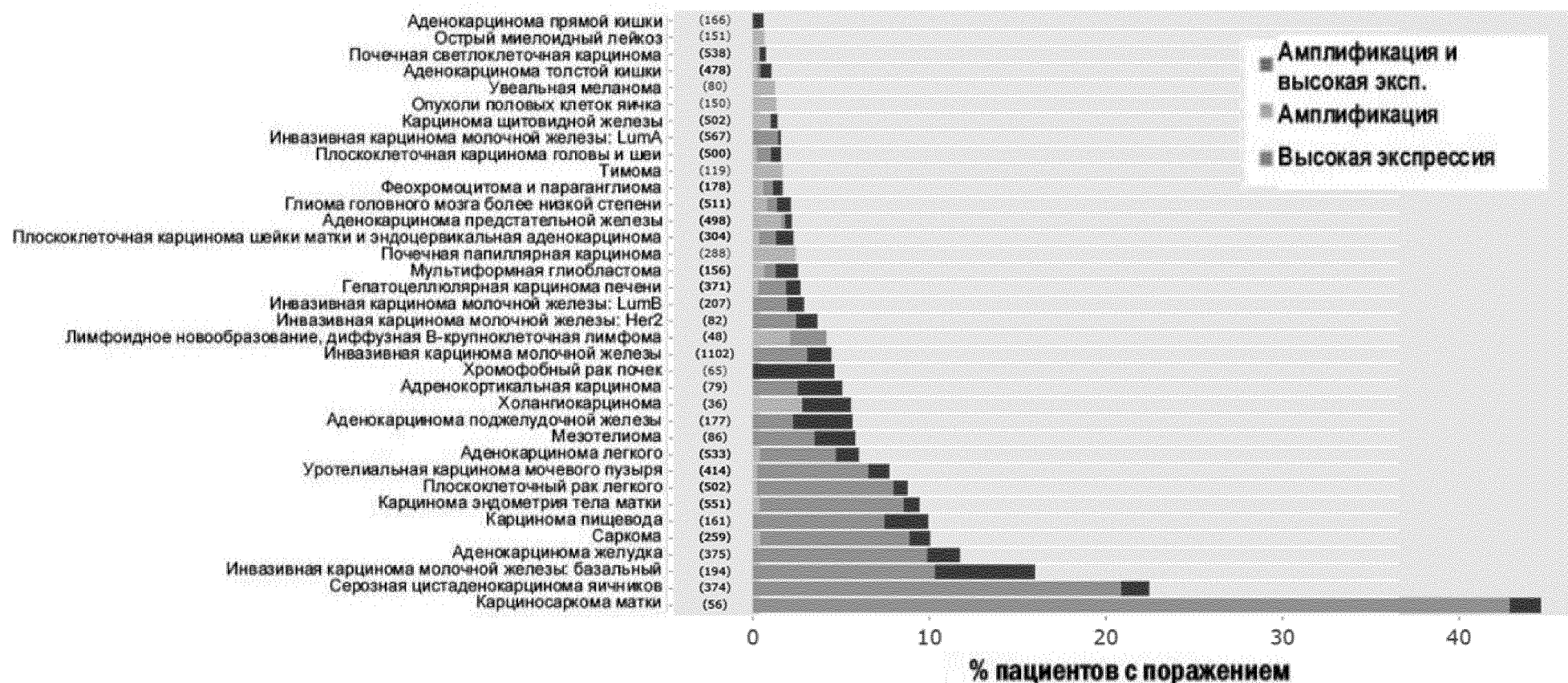
26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, при этом R^1 необязательно замещен заместителями, как определено для необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила.

40

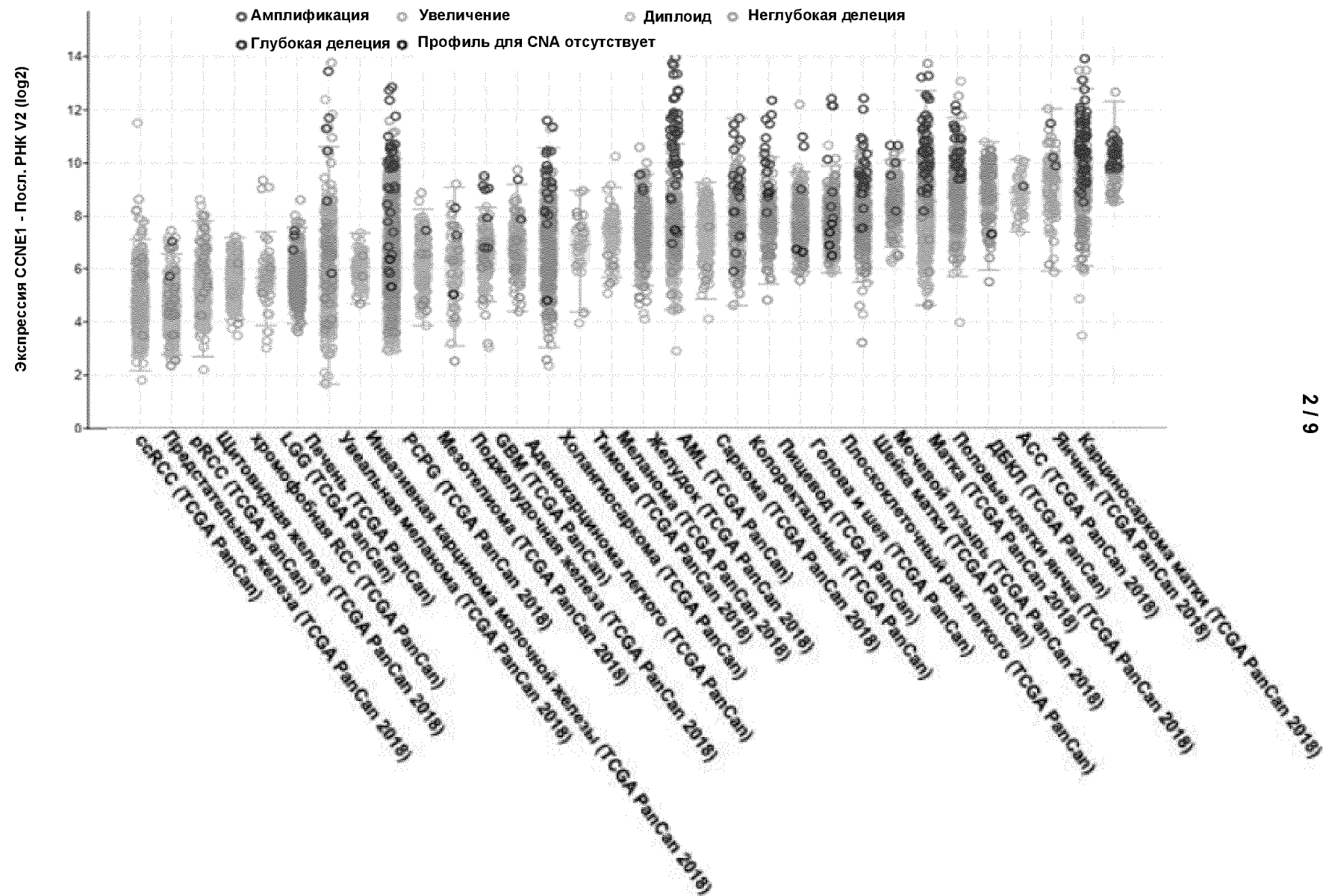
27. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл.
- 5 28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, окса-аза-спиро[3,3]гептан или окса-аза-бицикло[3.2.1]октан, при этом R^1 необязательно замещен заместителями, как определено для необязательно замещенного C_{2-9} гетероцикла.
- 10 29. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил.
30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный циклогексенил или необязательно замещенный цикlopентенил.
- 15 31. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил.
- 20 32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил.
33. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой $-Q-R^{7B}$.
- 25 34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, причем Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-6} алкинилен.
35. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, причем Q представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен.
- 30 36. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, причем Q представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арилен.
- 35 37. Соединение по любому из пп. 33–36 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{7B} представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} гетероцикл.
38. Соединение по любому из пп. 33–36 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{7B} представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} арил.
- 40 39. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, дифторметила, трифторметила, фтора, хлора, брома, amino, гидроксила, циано, оксо, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(Me)$, $-C(O)N(Me)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$ и $-(CH_2)_n-C(O)Ot-Bu$, где n равно 0 или 1.

40. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой $-N(R^7)_2$.
- 5 41. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой диэтиламино.
42. Соединение по любому из пп. 1–41 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^5 представляет собой водород.
- 10 43. Соединение по любому из пп. 1–41 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^5 представляет собой $-N(R^7)_2$.
44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^5 представляет собой $-NH_2$.
- 15 45. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^6 представляет собой $-C(O)NH(R^8)$.
46. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^6 представляет собой $-C(O)NH_2$.
- 20 47. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^6 представляет собой $-C(O)NH(Me)$.
- 25 48. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^6 представляет собой $-SO_2R^{7A}$.
49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^6 представляет собой $-SO_2Me$.
- 30 50. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений 1–328 и их фармацевтически приемлемых солей.
51. Соединение по п. 50, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1–288 и их фармацевтически приемлемых солей.
- 35 52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–51 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- 40 53. Фармацевтическая композиция по п. 52, причем композиция изотопно обогащена дейтерием.

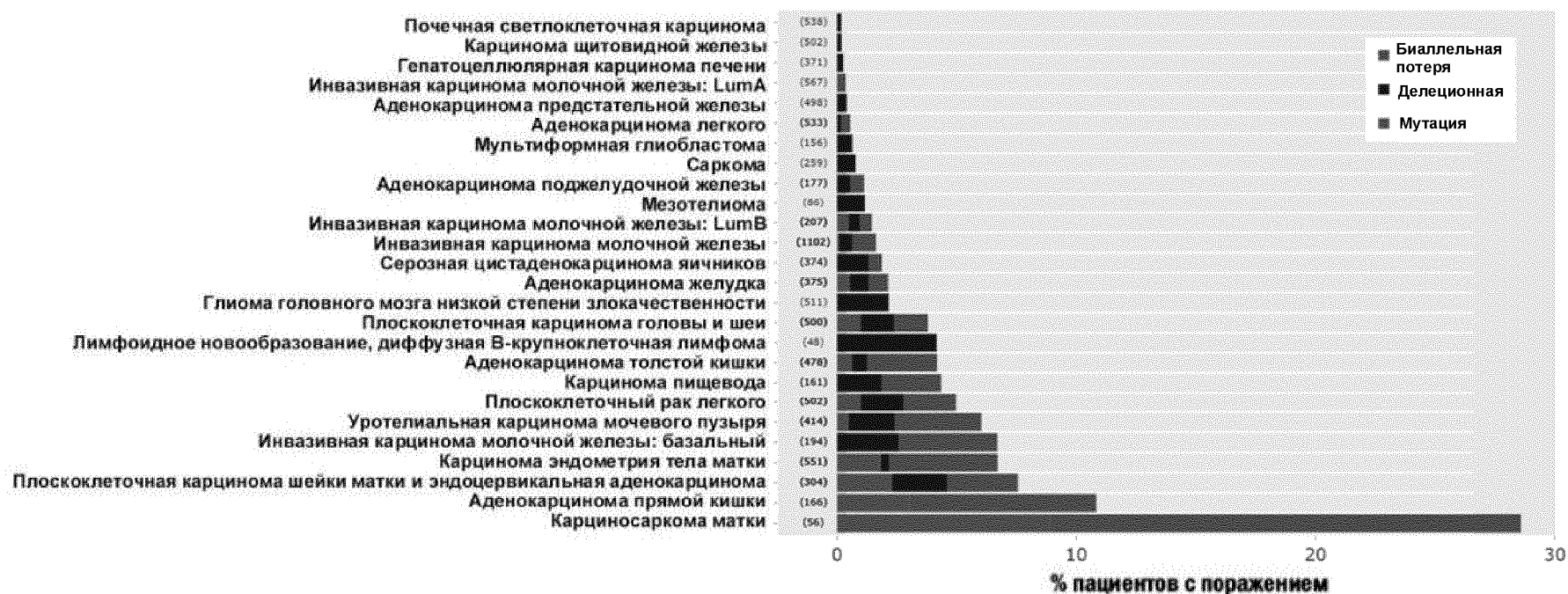
Фиг. 1А



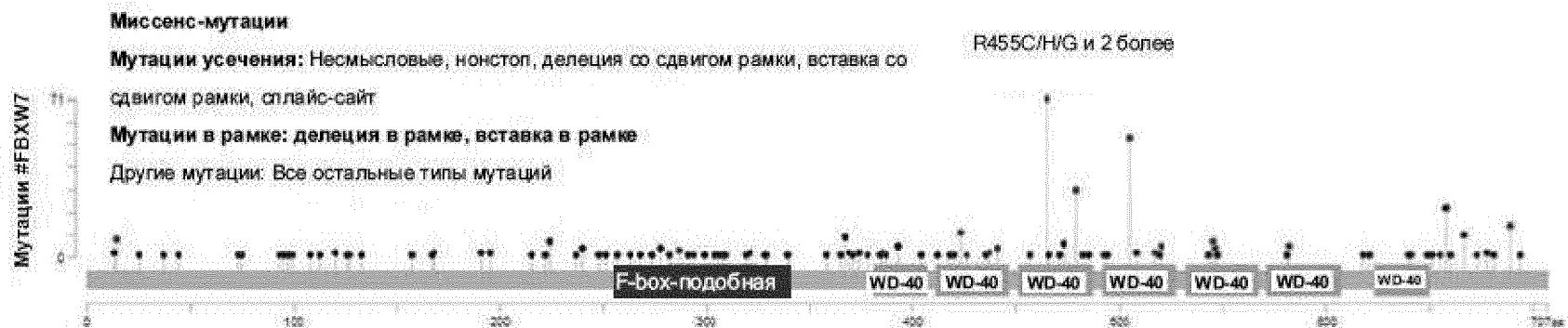
Фиг. 1В



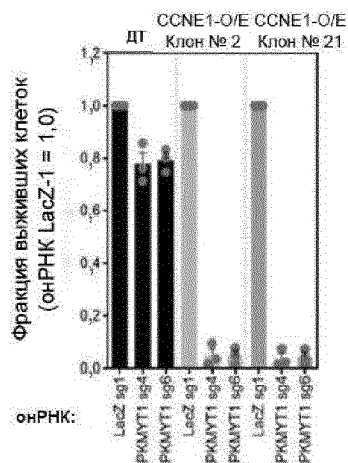
Фиг. 2А



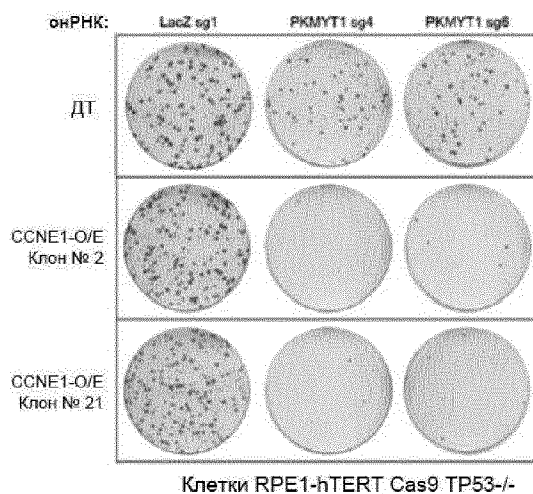
Фиг. 2В



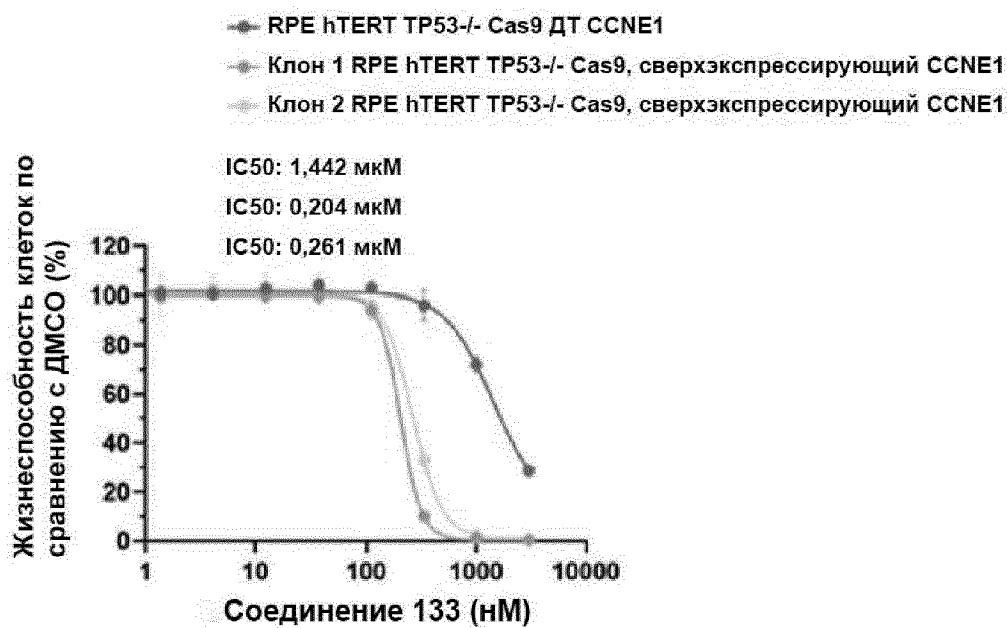
Фиг. 3А



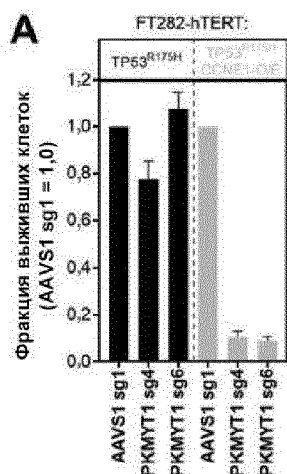
Фиг. 3В



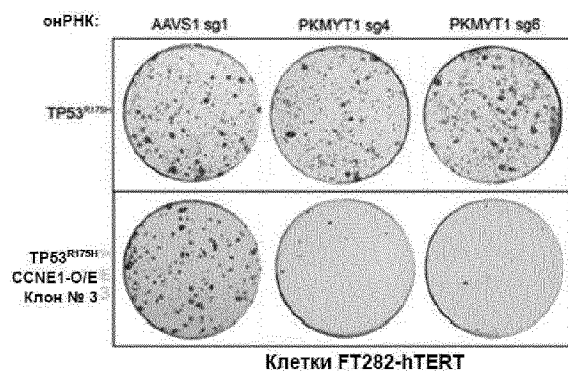
Фиг. 3С



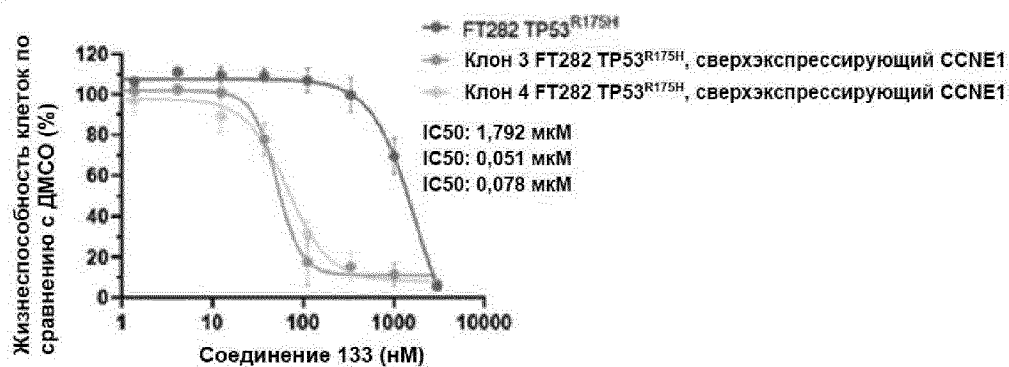
Фиг. 4А



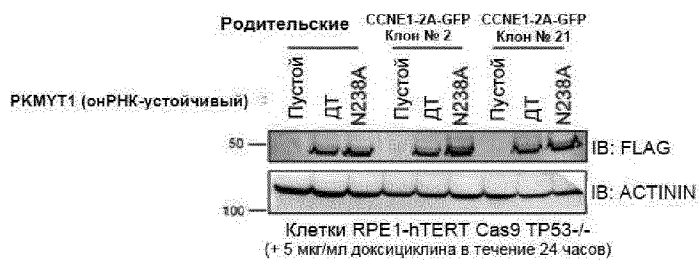
Фиг. 4В



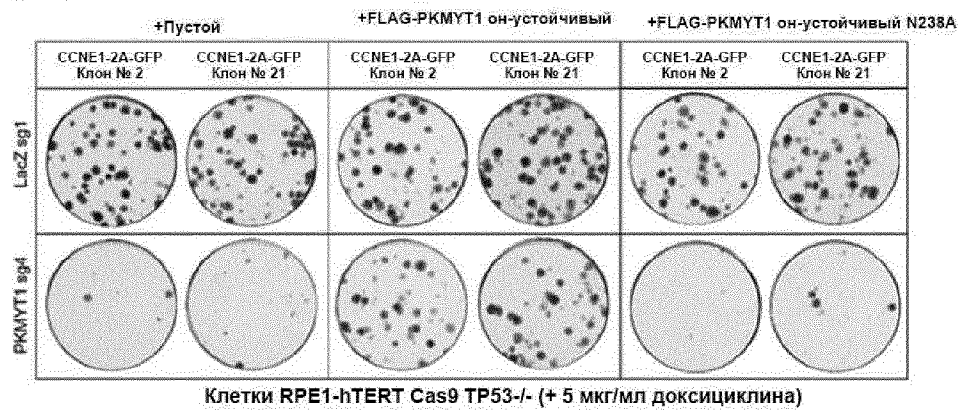
Фиг. 4С



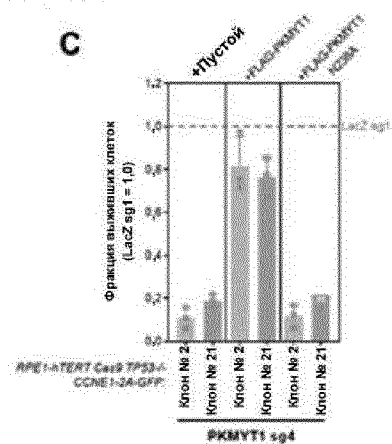
Фиг. 5А



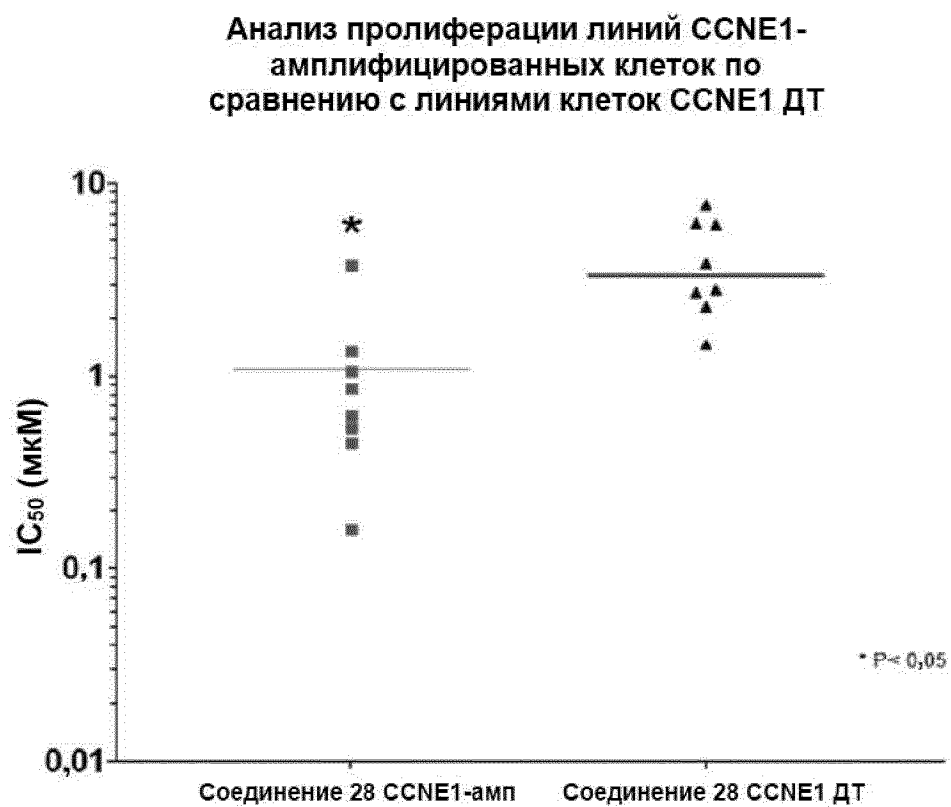
Фиг. 5В



Фиг. 5С



Фиг. 6



Фиг. 7

