

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293435 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.04

(22) Дата подачи заявки
2021.07.02

(51) Int. Cl. C07D 269/00 (2006.01)
C07D 265/00 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 231/10 (2006.01)
C07D 213/06 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)
C07D 213/24 (2006.01)
C07D 227/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ATR И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2020/100088; PCT/
CN2020/110396; PCT/CN2020/134732;
PCT/CN2020/135604

(32) 2020.07.03; 2020.08.21; 2020.12.09;
2020.12.11

(33) CN

(86) PCT/CN2021/104232

(87) WO 2022/002245 2022.01.06

(71) Заявитель:
АНТЕНДЖИН ДИСКАВЕРИ
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:
Шань Бо, Хоу Бин, Юйвэнь Хуэй, Ши
Чжунян, Чэнь Пэн, Мэй Джей (CN)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к новым соединениям, полезным в качестве ингибиторов киназы ATR, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения посредством введения этих соединений или фармацевтических композиций.

A1

202293435

202293435

A1

PCT/CN2021/104232

МПК: C07D 269/00 (2006.01) C07D 227/04 (2006.01)
 C07D 265/00 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
 C07D 265/30 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
 C07D 231/10 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
 C07D 213/06 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
 C07D 213/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 C07D 213/24 (2006.01)

ИНГИБИТОРЫ ATR И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Область изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к новым соединениям, полезным в качестве ингибиторов ATR, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения посредством введения этих соединений или фармацевтических композиций.

Предшествующий уровень техники

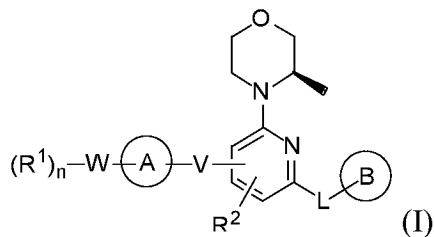
Протеинкиназа ATR (также известная как FRAP-связанный белок 1; FRP1, MEC1, SCKL, SECKL1) является членом семейства PI3-киназоподобных киназных (PIKK) белков, участвующих в восстановлении и поддержании генома и его стабильности. Она важна для жизнеспособности реплицирующихся клеток и активируется во время S-фазы, чтобы регулировать активацию точек начала репликации и восстанавливать поврежденные репликационные вилки. Таким образом, ингибиторы ATR обладают потенциалом для того чтобы стать эффективным способом лечения рака.

Несмотря на достигнутый прогресс в отношении ингибиторов ATR, в данной области техники все еще существует острая потребность в разработке улучшенных фармацевтических средств, обладающих ингибиторной активностью в отношении ATR.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены соединения, включая их стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и пролекарства, которые способны ингибировать протеинкиназу ATR. Также предложены способы применения таких соединений для лечения различных заболеваний или состояний, таких как рак.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

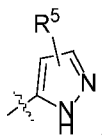
кольцо А отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил;

V представляет собой прямую связь, карбонил или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c;

W и L каждый независимо представляет собой прямую связь, -O-, -S- или -N(R^a)-;

R¹ представляет собой алкил, циано, -S(O)₂CH₃ или -S(O)(NH)CH₃;

R² представляет собой водород, галоген или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^b;



кольцо В представляет собой

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и галогеналкила;

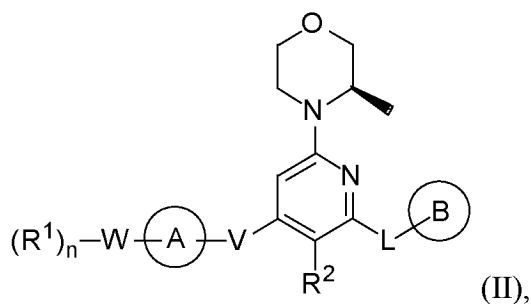
R^a представляет собой водород или алкил;

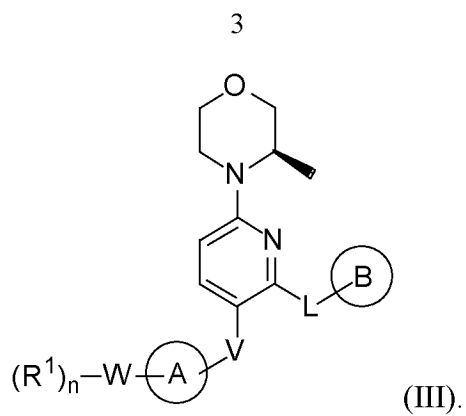
R^b представляет собой гидроксил или галоген;

R^c представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

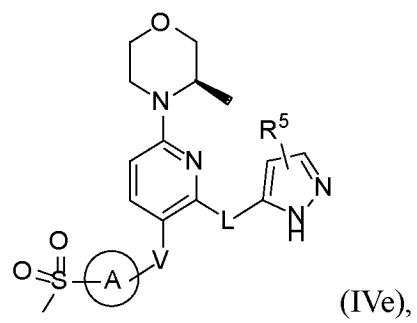
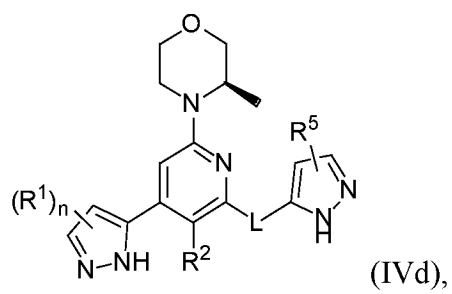
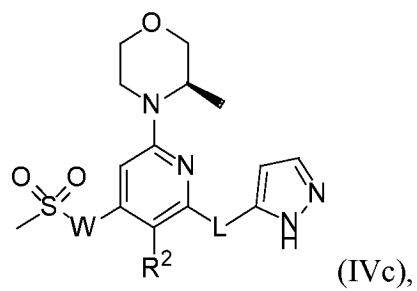
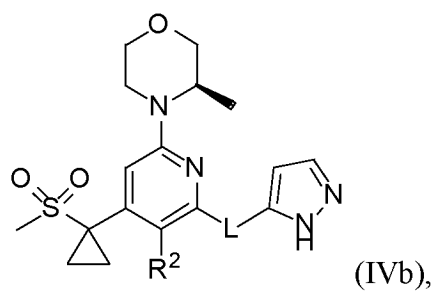
n равен 0, 1, 2 или 3.

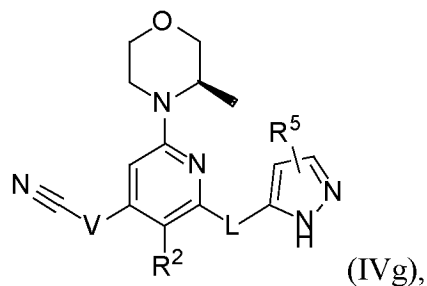
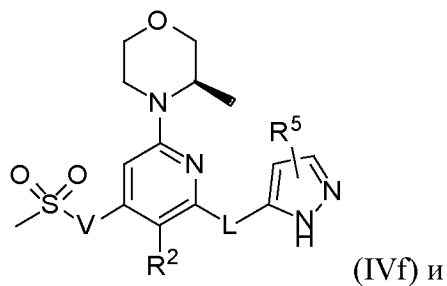
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (II) или формулы (III):





В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из:





где

U представляет собой O или NH;

V представляет собой прямую связь, карбонил или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c ;

W и L каждый независимо представляет собой $-N(R^a)-$;

R^1 представляет собой алкил;

R^2 представляет собой водород, галоген или алкил, замещенный одним или более чем одним R^b ;

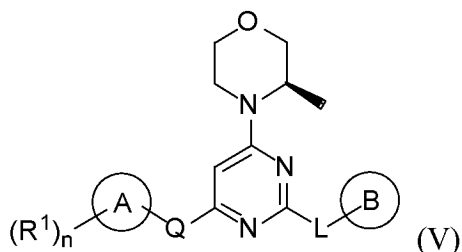
R^5 представляет собой водород или алкил;

R^a представляет собой водород или алкил;

R^b представляет собой гидроксил или галоген; и

R^c представляет собой гидроксил, галоген или алкил.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

Q представляет собой прямую связь или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^d ;

L представляет собой -O-, -S- или -N(R^a)-;



R^a представляет собой водород или алкил;

R^d представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

R^1 выбран из группы, состоящей из циано, гидроксила, галогена, $-S(O)_2CH_3$ и $-S(O)(NH)CH_3$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и галогеналкила;

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения рака.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложены соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования киназы ATR у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его

фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Далее будет сделана подробная ссылка на некоторые воплощения настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в соответствии с приведенными воплощениями, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими воплощениями. Напротив, настоящее изобретение предназначено для охвата всех вариантов, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Специалист в данной области техники сможет определить множество способов и материалов, подобных или эквивалентных описанным здесь, которые могут быть использованы в практике осуществления настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если одна или более чем одна из включенных ссылок и аналогичных материалов отличается или противоречит настоящей заявке, включая определенные термины, использование терминов, описанные методы или тому подобное, но не ограничиваясь ими, настоящее изобретение имеет преимущественную силу. Все ссылки, патенты, заявки на патенты, цитируемые в настоящем изобретении, включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Следует принимать во внимание, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для лучшего понимания описаны в контексте отдельных воплощений, также могут быть представлены в комбинации в одном воплощении. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного воплощения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Следует отметить, что используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа тех же понятий, если в контексте четко не оговорено иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество соединений.

Определения

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версией CAS

(Химическая реферативная служба), Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренний переплет, и конкретные функциональные группы обычно определяют, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группировки и реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 2nd Edition, University Science Books, Sausalito, 2006; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 3rd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, 2018; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004; полное содержание каждого из которых включено в данное описание посредством ссылки.

В различных местах настоящего изобретения описаны связывающие заместители. Там, где в структуре определено требуется связывающая группа, переменные Маркуша, перечисленные для такой группы считаются связывающими группами. Например, если в структуре требуется связывающая группа, и определение группы Маркуша для такой переменной включает «алкил», тогда очевидно, что «алкил» представляет собой связывающую алкиленовую группу.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приведен без указания атома, посредством которого такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан посредством любого атома в такой формуле. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда какая-либо переменная (например R^i) встречается более одного раза в любой части или формуле соединения, ее определение в каждом конкретном случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 группировками R^i , тогда группа может быть возможно замещена группировками R^i в количестве до двух, и R^i в каждом случае выбран независимо от определения R^i . Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый здесь термин «C_{i-j}» указывает диапазон количества атомов углерода, где i и j представляют собой целые числа, и диапазон количества атомов углерода включает конечные значения (то есть i и j) и каждое целое значение между ними,

и где j больше чем i . Например, C_{1-6} обозначает диапазон от одного до шести атомов углерода, включая один атом углерода, два атома углерода, три атома углерода, четыре атома углерода, пять атомов углерода и шесть атомов углерода. В некоторых воплощениях термин « C_{1-12} » означает от 1 до 12, в частности от 1 до 10, в частности от 1 до 8, в частности от 1 до 6, в частности от 1 до 5, в частности от 1 до 4, в частности от 1 до 3 или, в частности, от 1 до 2 атомов углерода.

Используемый здесь термин «алкил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным ниже. Термин « C_{i-j} -алкил» относится к алкилу, имеющему от i до j атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 10 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 9 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры « C_{1-10} -алкила» включают метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил, но не ограничиваются ими. Примеры « C_{1-6} -алкила» представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил и тому подобные.

Используемый здесь термин «алкенил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным ниже, и включает радикалы, имеющие «*цис*» и «*транс*» ориентацию или, альтернативно, «*E*» и «*Z*» ориентацию. В некоторых воплощениях алкенильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкенильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкенильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 9 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 7 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, от 2 до 5 атомов углерода, 2 до 4 атомов углерода, от 2 до 3 атомов

углерода, а в некоторых воплощениях алкенильные группы содержат 2 атома углерода. Примеры алкенильной группы включают этиленил (или винил), пропенил (аллил), бутенил, пентенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, 5-гексенил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «алкинил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным здесь. В некоторых воплощениях алкинильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкинильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкинильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 9 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 7 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, от 2 до 5 атомов углерода, 2 до 4 атомов углерода, от 2 до 3 атомов углерода, а в некоторых воплощениях алкинильные группы содержат 2 атома углерода. Примеры алкинильной группы включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «циклоалкил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к одновалентной неароматической насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической и полициклической кольцевой системе, в которой все кольцевые атомы представляют собой углерод и которая содержит по меньшей мере три атома углерода, образующих кольцо. В некоторых воплощениях циклоалкил может содержать от 3 до 12 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 9 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 8 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 7 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 5 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 12 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 9 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 8 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 7 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 5 атомов углерода, образующих кольцо. Циклоалкильные группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкильные группы могут быть замещены. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может представлять собой насыщенную

циклическую алкильную группу. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может представлять собой частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь в кольцевой системе. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может быть моноциклической или полициклической. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил, но не ограничиваются ими. Примеры полициклической циклоалкильной группы включают адамантил, норборнил, флуоренил, спиропентадиенил, спиро[3,6]-деканил, бицикло[1,1,1]пентенил, бицикло[2,2,1]-гептенил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «циано» относится к -CN.

Используемый здесь термин «галоген» относится к атому, выбранному из фтора (или фтора), хлора (или хлора), брома (или брома) и йода (или йода).

Используемый здесь термин «галогеналкил» относится к алкилу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним галогеном, как определено выше. Примеры галогеналкила включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду, сере или фосфору и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота (включая N-оксиды).

Используемый здесь термин «гетероарил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к арильной группе, имеющей помимо атомов углерода один или более чем один гетероатом. Гетероарильная группа может быть моноциклической. Примеры моноциклического гетероарила включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, бензофуранил и птеридинил, но не ограничиваются ими. Гетероарильная группа также включает полициклические группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более чем одним арильным, циклоалифатическим или гетероциклическим

кольцом, где радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Примеры полициклического гетероарила включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, бензо[1,3]диоксолил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, дигидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной карбоциклической группе, в которой один или более чем один кольцевой атом представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота, фосфора и тому подобного, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, где один или более чем один кольцевой атом возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой насыщенный гетероциклил. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой частично ненасыщенный гетероциклил, имеющий одну или более чем одну двойную связь в кольцевой системе. В некоторых воплощениях гетероциклил может содержать любую окисленную форму углерода, азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. «Гетероциклил» также включает радикалы, в которых гетероциклические радикалы конденсированы с насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (то есть ароматическим) карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Гетероциклический радикал может быть связан с углеродом или азотом, где это возможно. В некоторых воплощениях гетероцикл связан углеродом. В некоторых воплощениях гетероцикл связан азотом. Например, группа, полученная из пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (связанный азотом) или пиррол-3-ил (связанный углеродом). Кроме того, группа, полученная из имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (связанный азотом) или имидазол-3-ил (связанный углеродом).

В некоторых воплощениях термин «3-12-членный гетероциклил» относится к 3-12-членной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической гетероциклической кольцевой системе, имеющей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Конденсированные, спиро- и мостиковые кольцевые системы также включены в объем этого определения.

Примеры моноциклического гетероцикла включают оксетанил, 1,1-диоксотетанилпирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пирролил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, пиперидил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, пиридонил, пиримидонил, пиразинонил, пиримидонил, пиридазонил, пирролидинил, триазинонил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры конденсированного гетероцикла включают фенильное конденсированное кольцо или пиридиныльное конденсированное кольцо, такое как хинолиныльная, изохинолиныльная, тетрагидрохинолиныльная, тетрагидроизохинолиныльная, хиноксалиныльная, хинолизиныльная, хиназолиныльная, азаиндолизиныльная, птеридиныльная, хромениныльная, изохромениныльная, индолиныльная, изоиндолиныльная, индолизиныльная, индазолиныльная, пуриныныльная, бензофураниныльная, изобензофураниныльная, бензимидазолиныльная, бензотиениныльная, бензотиазолиныльная, карбазолиныльная, феназиныльная, фенотиазиныльная, фенантридиныльная, имидазо[1,2-а]пиридиныльная, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридиныльная, [1,2,3]триазоло[4,3-а]пиридиныльная группы и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры спирогетероцикла включают спиропиранил, спирооксазинил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры мостикового гетероцикла включают морфанил, гексаметилентетраминил, 3-аза-бицикло[3.1.0]гексан, 8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 1-аза-бицикло[2.2.2]октан, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гидроксил» относится к -ОН.

Используемый здесь термин «частично ненасыщенный» относится к радикалу, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для включения колец, имеющих несколько сайтов ненасыщенности, но не предназначен для включения ароматических (то есть полностью ненасыщенных) группировок.

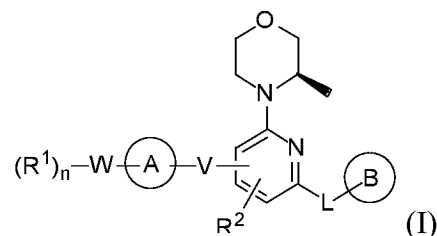
Используемый здесь термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «возможно» или нет, означает, что один или более чем один атом водорода в указанной группировке заменен подходящим заместителем. Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает косвенное условие, что такое замещение соответствует возможной валентности замещенного атома и что замещение приводит к получению стабильного или химически возможного соединения, например, которое не

подвергается самопроизвольной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и так далее. Если не оговорено особо, «возможно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одним и тем же, либо различным в каждом положении. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители могут быть замещены сами по себе, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», понятно, что ссылки на химические группировки здесь включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или группировку косвенно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Соединения

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, способы синтеза соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, и различные варианты применения раскрытых соединений.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

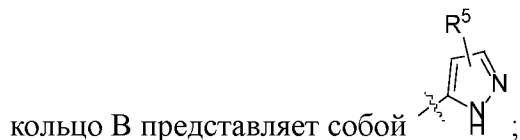
кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

V представляет собой прямую связь, карбонил или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c ;

W и L каждый независимо представляет собой прямую связь, $-O-$, $-S-$ или $-N(R^a)-$;

R^1 представляет собой алкил, циано, $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$;

R^2 представляет собой водород, галоген или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^b ;



R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и галогеналкила;

R^a представляет собой водород или алкил;

R^b представляет собой гидроксил или галоген;

R^c представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

n равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях V представляет собой прямую связь.

В некоторых воплощениях V представляет собой карбонил.

В некоторых воплощениях V представляет собой алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c . В некоторых воплощениях V представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил.

В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклопропил. В



В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой цикlopентил. В



В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклогексил. В



В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероциклил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере два атома азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий два атома азота.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 6-членный гетероциклил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой тетрагидропиранил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота и дополнительный(ые) гетероатом(ы), выбранный(ые) из О, N или S. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой тиазолил, триазолил или изоксазолил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота и дополнительный(ые) гетероатом(ы), выбранный(ые) из О, N или S. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиридил.

В некоторых воплощениях W представляет собой прямую связь.

В некоторых воплощениях W представляет собой $-N(R^a)-$.

В некоторых воплощениях W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой водород.

В некоторых воплощениях W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой алкил. В некоторых воплощениях W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой C_{1-3} -алкил. В некоторых воплощениях W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой метил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, и W представляет собой прямую связь.

В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует, и W представляет собой $-N(R^a)-$.

В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует, W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой водород.

В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует, W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой алкил. В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует, W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой C_{1-3} -алкил. В некоторых

воплощениях кольцо А отсутствует, W представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой метил.

В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует, и W представляет собой прямую связь.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой алкил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой циано.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой гидроксил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)(NH)CH_3$.

В некоторых воплощениях кольцо А отсутствует, и R^1 представляет собой циано или $-S(O)_2CH_3$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, и R^1 представляет собой алкил, гидроксил, $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклопропил, циклогексил, тетрагидропиранил, тиазолил, пиридил или изоксазолил, и R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклопропил, R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$. В некоторых воплощениях кольцо А

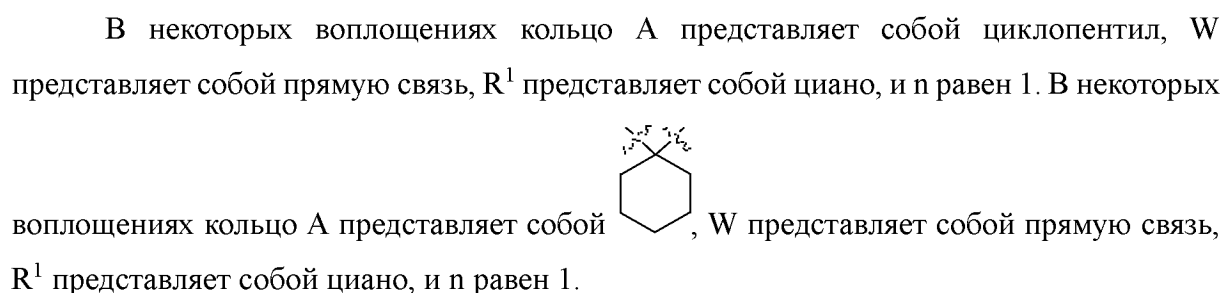
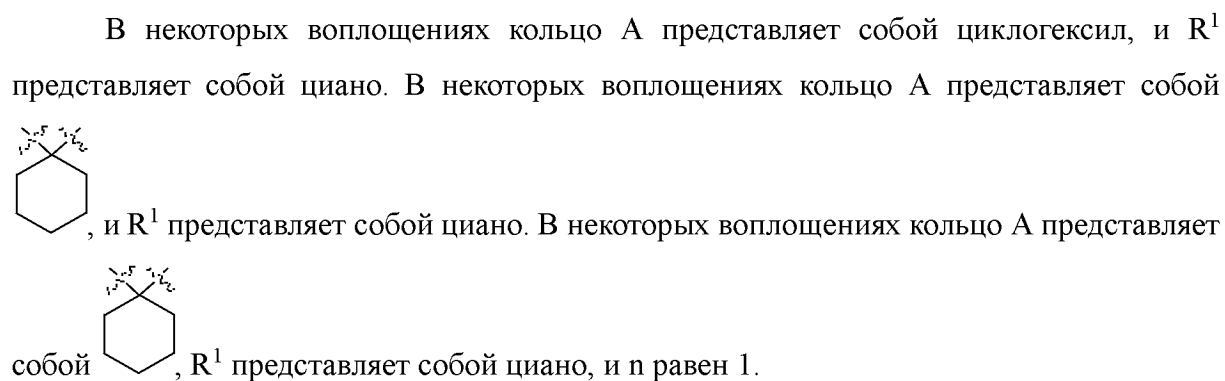
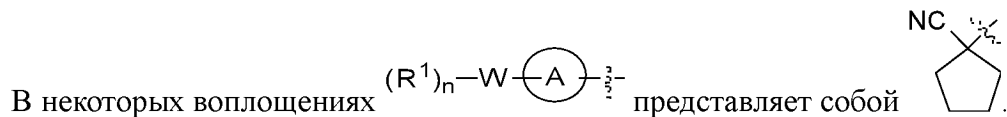
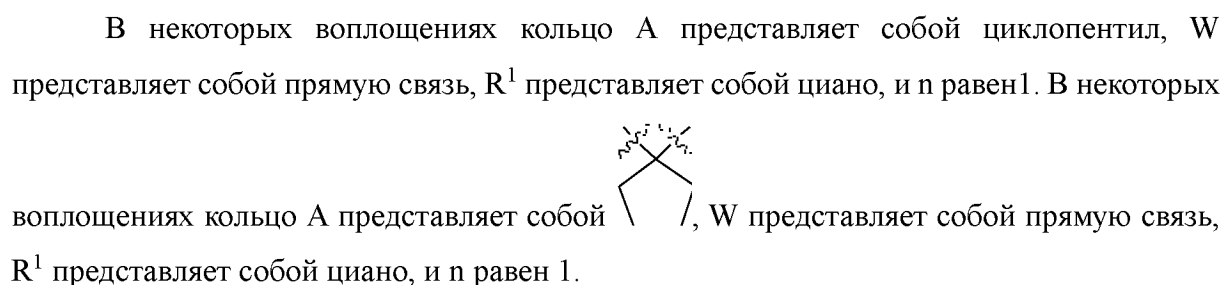
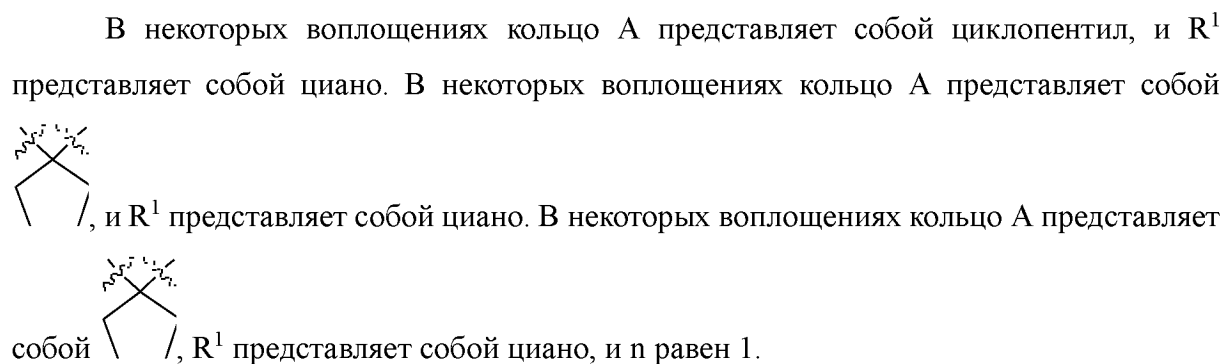
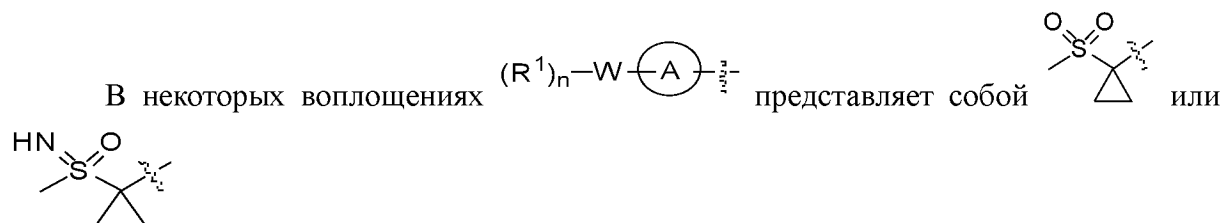
представляет собой , R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

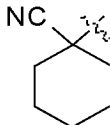
В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклопропил, R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$, и n равен 1. В некоторых воплощениях

кольцо А представляет собой , R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$, и n равен 1.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой циклопропил, W представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$,

и n равен 1. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой , W представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$, и n равен 1.



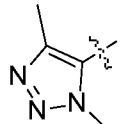
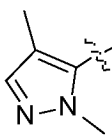
В некоторых воплощениях $(R^1)_n-W-\textcircled{A}-\frac{3}{2}-$ представляет собой .

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-членный гетероцикл, и R^1 представляет собой алкил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, изоксазолил или триазолил, и R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, изоксазолил или триазолил, и R^1 представляет собой метил. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, изоксазолил или триазолил, R^1 представляет собой метил, и n равен 2.

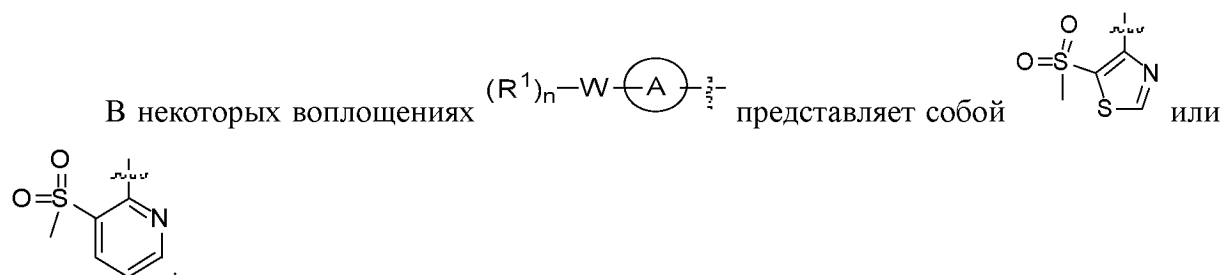
В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, изоксазолил или триазолил, W представляет собой прямую связь, и R^1 представляет собой метил. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, изоксазолил или триазолил, W представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой метил, и n равен 2.

В некоторых воплощениях $(R^1)_n-W-\textcircled{A}-\frac{3}{2}-$ представляет собой  или .

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой тиазолил или пиридил, и R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой тиазолил или пиридил, R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$, и n равен 1.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой тиазолил или пиридил, W представляет собой прямую связь, и R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой тиазолил или пиридил, W представляет собой прямую связь, R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$, и n равен 1.



В некоторых воплощениях L представляет собой связь.

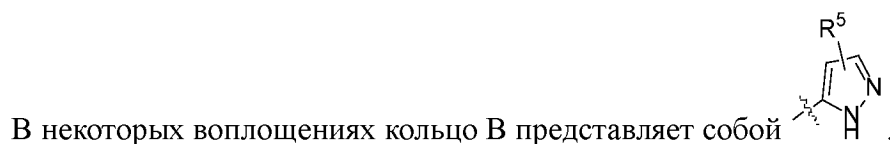
В некоторых воплощениях L представляет собой -O-.

В некоторых воплощениях L представляет собой -S-.

В некоторых воплощениях L представляет собой -N(R^a)-.

В некоторых воплощениях R^a представляет собой водород.

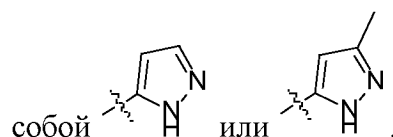
В некоторых воплощениях R^a представляет собой C₁₋₃-алкил.



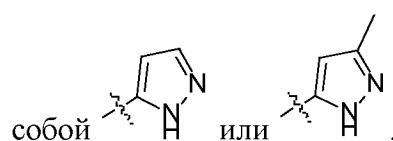
В некоторых воплощениях L представляет собой -O-, -S- или -N(R^a)-, и кольцо В



В некоторых воплощениях L представляет собой -O-, и кольцо В представляет



В некоторых воплощениях L представляет собой -S-, и кольцо В представляет



В некоторых воплощениях L представляет собой -N(R^a)-, R^a представляет собой



В некоторых воплощениях L представляет собой -N(R^a)-, R^a представляет собой



В некоторых воплощениях R^2 представляет собой водород.

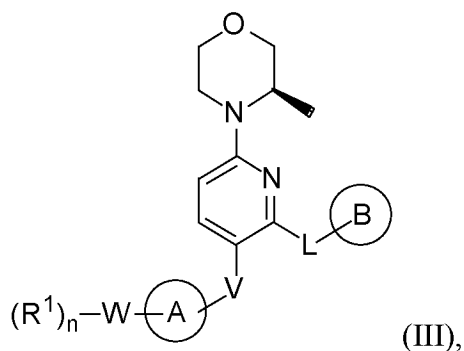
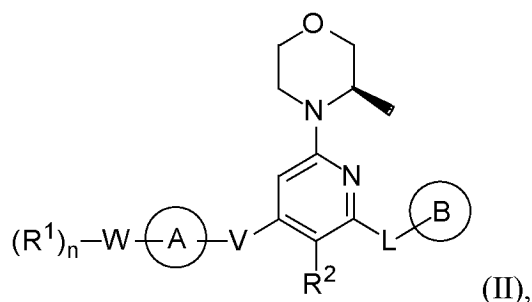
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой фтор, хлор или бром. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой фтор.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой алкил, замещенный одним или более чем одним R^b . В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-3} -алкил, замещенный одним или более чем одним R^b .

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой алкил, замещенный одним или более чем одним R^b , и R^b представляет собой гидроксил или фтор. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-3} -алкил, замещенный одним или более чем одним R^b , и R^b представляет собой гидроксил или фтор.

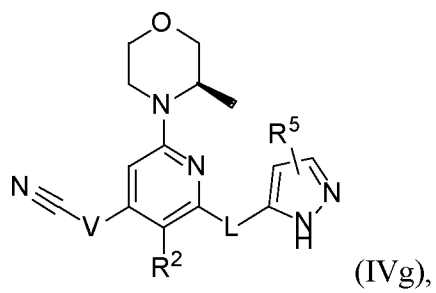
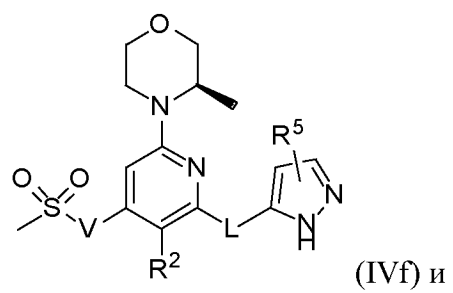
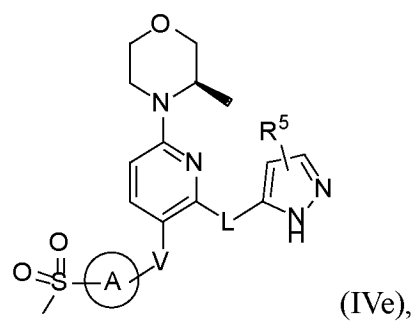
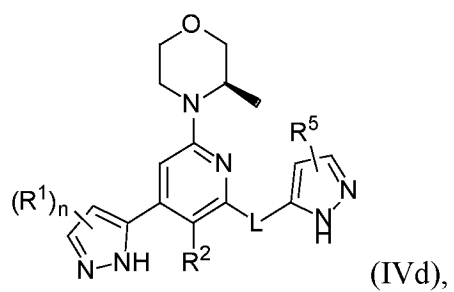
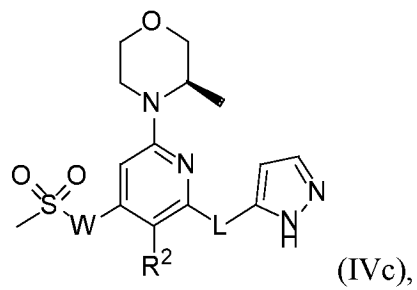
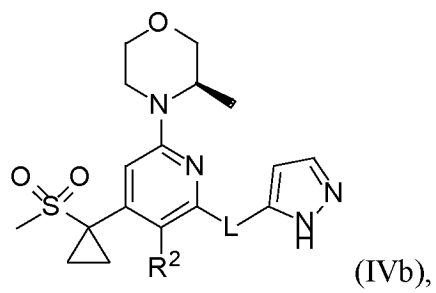
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH_2F$.

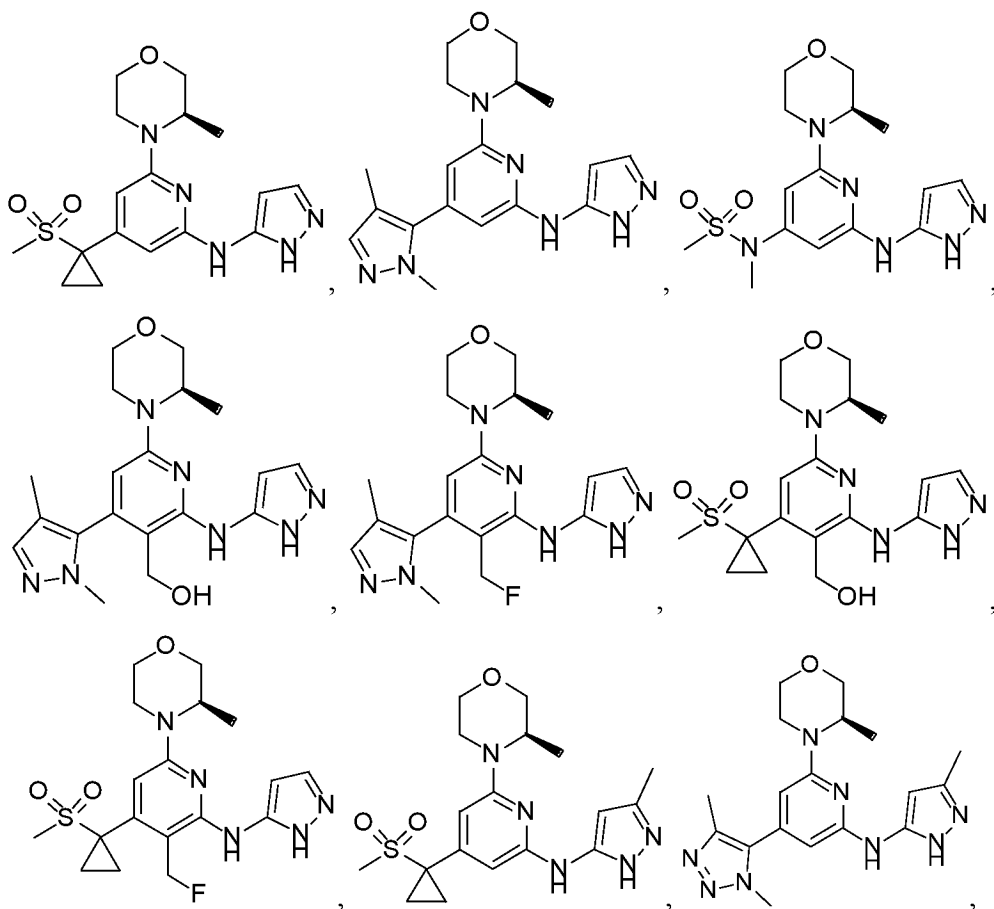
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (II) или формулы (III):

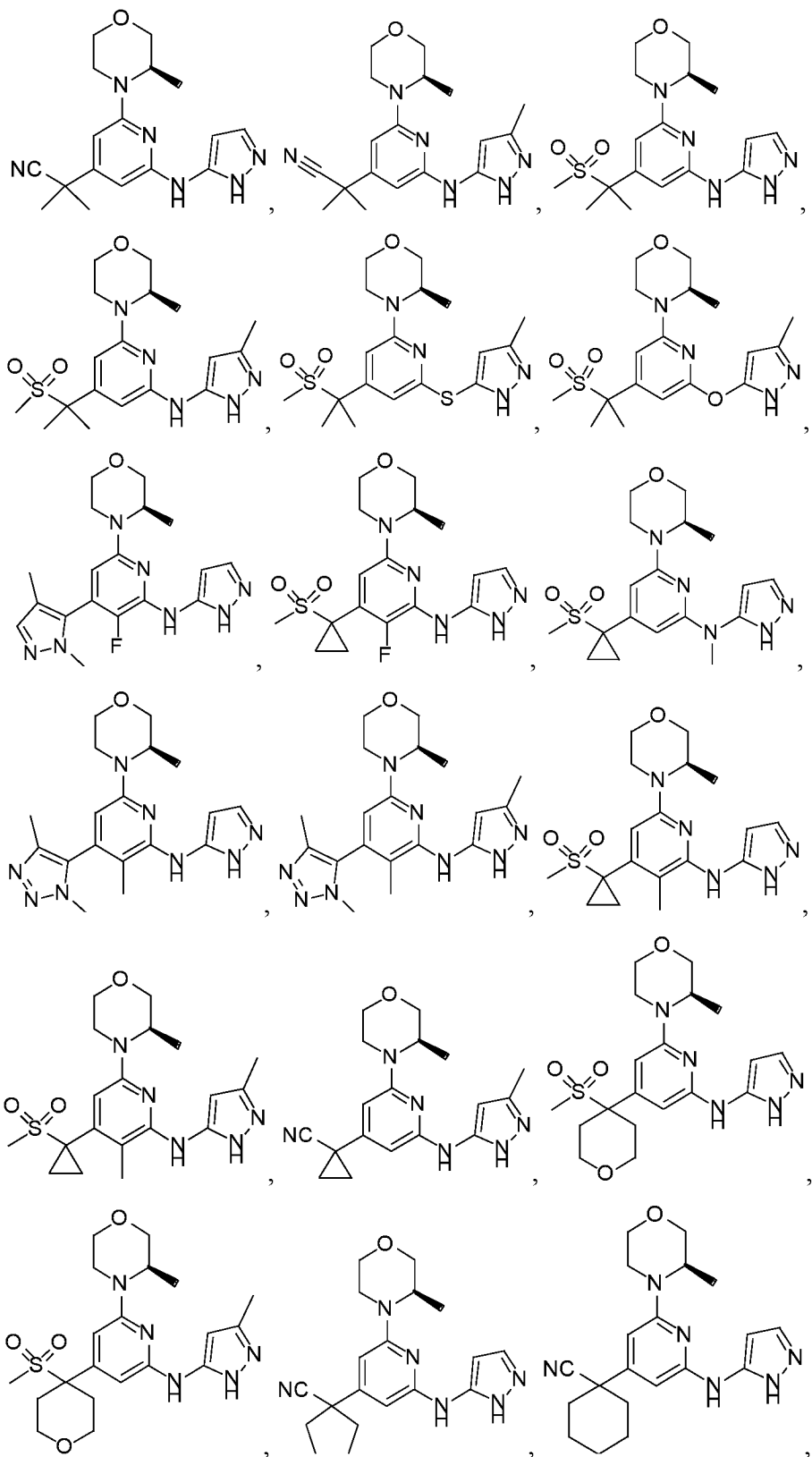


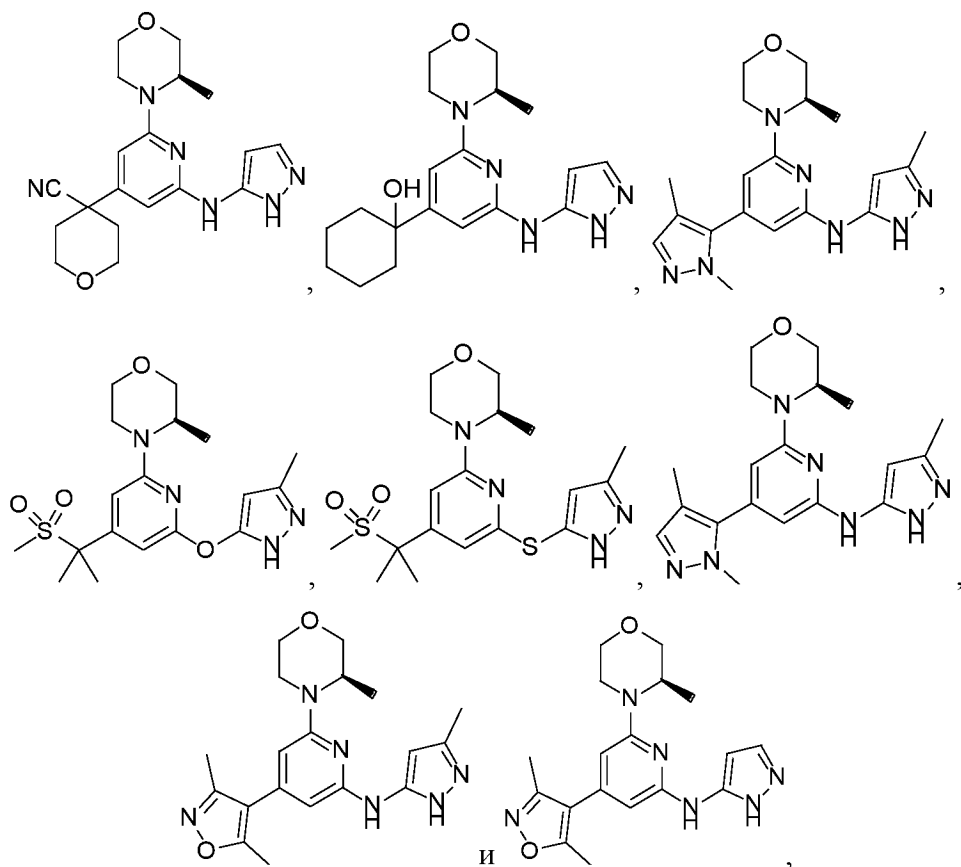
где V, W, L, кольцо A, кольцо B, R^1 и R^2 являются такими, как определено выше.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



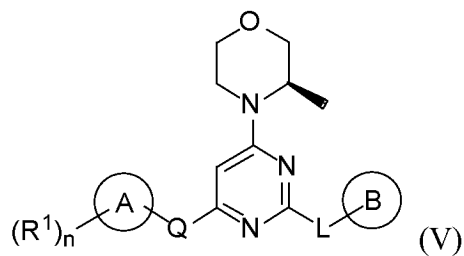






или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

Q представляет собой прямую связь или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^d;

L представляет собой -O-, -S- или -N(R^a)-;

кольцо B представляет собой ;

R^a представляет собой водород или алкил;

R^d представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

R^1 выбран из группы, состоящей из циано, гидроксила, галогена, $-S(O)_2CH_3$ и $-S(O)(NH)CH_3$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и галогеналкила;

n равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях Q представляет собой прямую связь.

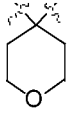
В некоторых воплощениях Q представляет собой алкил. В некоторых воплощениях Q представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкил.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой циклопропил. В некоторых

воплощениях кольцо A представляет собой .

В некоторых воплощениях кольцо A отсутствует.

В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероциклил. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой

тетрагидропиранил. В некоторых воплощениях кольцо A представляет собой .

В некоторых воплощениях Q представляет собой алкил, и кольцо A отсутствует.

В некоторых воплощениях Q представляет собой прямую связь, и кольцо A представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой циано, гидроксил или галоген.

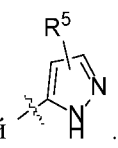
В некоторых воплощениях кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 5-6-членный гетероциклил, и R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

В некоторых воплощениях кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, и R^1 представляет собой циано, гидроксил или галоген.

В некоторых воплощениях L представляет собой $-O-$.

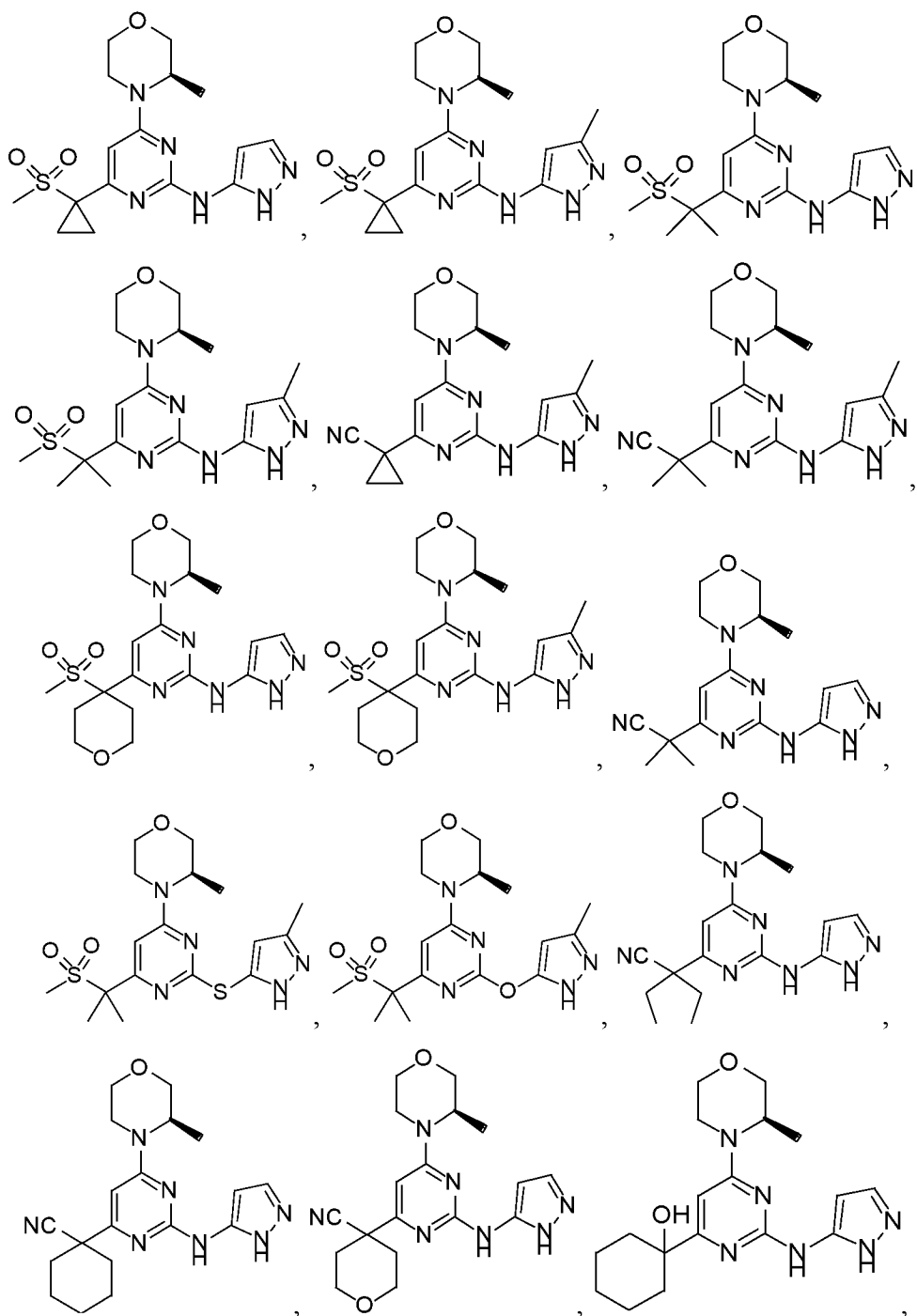
В некоторых воплощениях L представляет собой $-S-$.

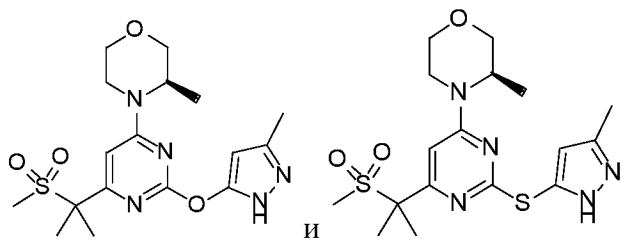
В некоторых воплощениях L представляет собой $-N(R^a)-$, и R^a представляет собой водород.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой .

В некоторых воплощениях R^5 представляет собой водород или алкил.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



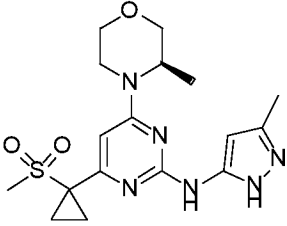
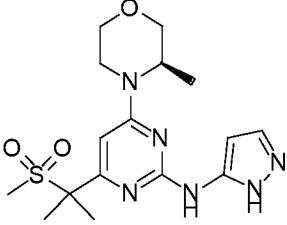
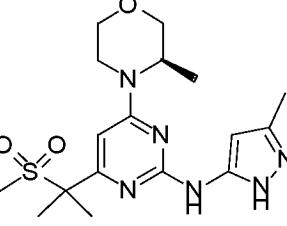
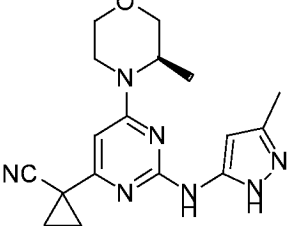
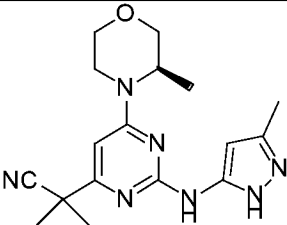
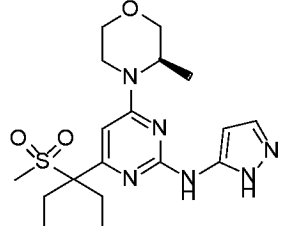
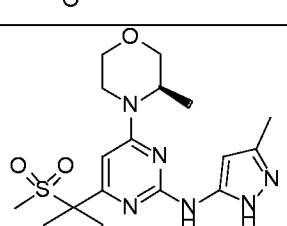


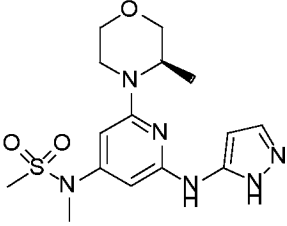
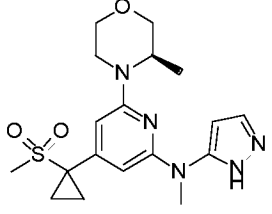
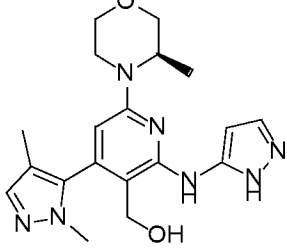
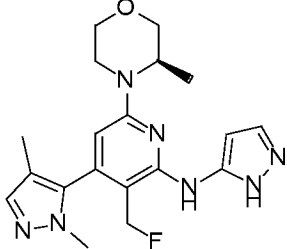
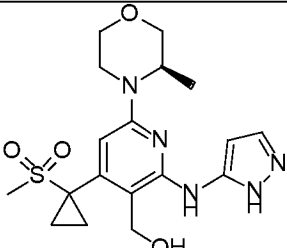
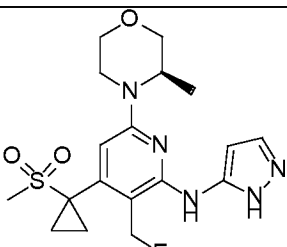
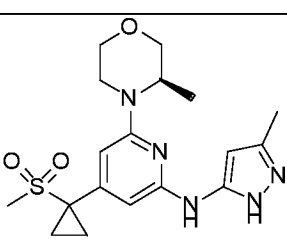
или его фармацевтически приемлемая соль.

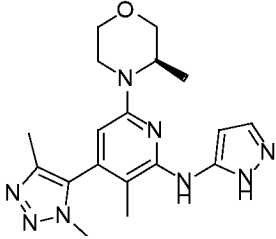
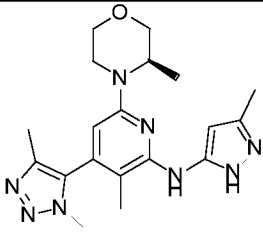
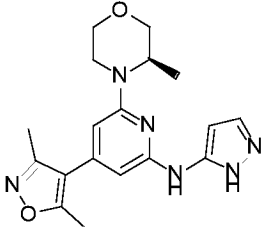
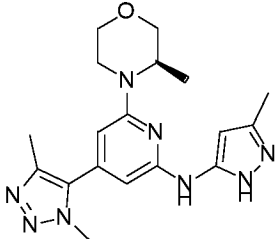
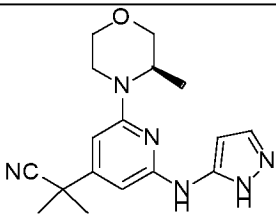
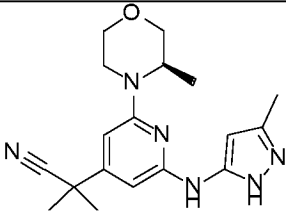
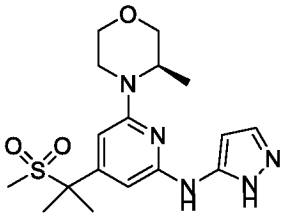
Примеры соединений по настоящему изобретению представлены в Таблице 1 ниже.

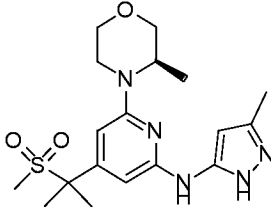
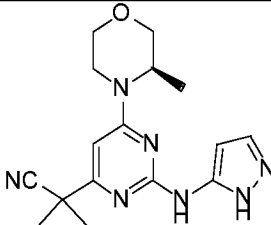
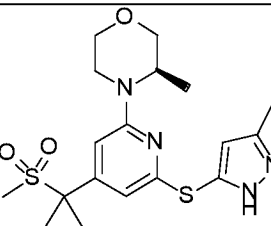
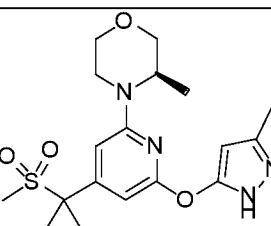
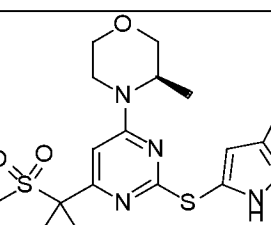
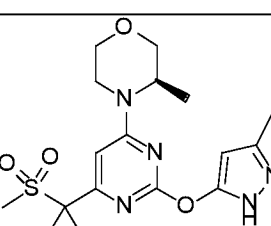
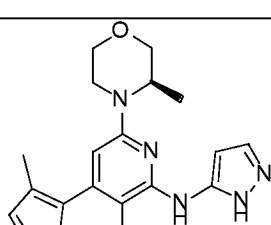
Таблица 1

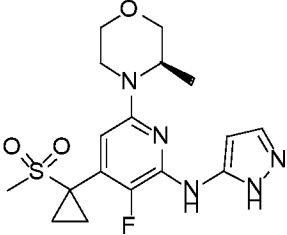
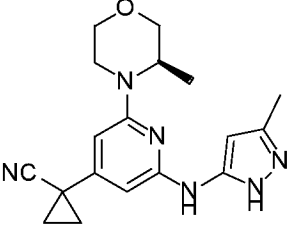
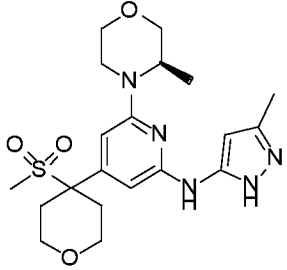
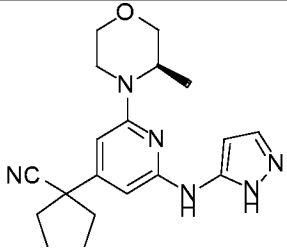
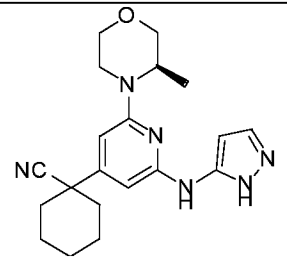
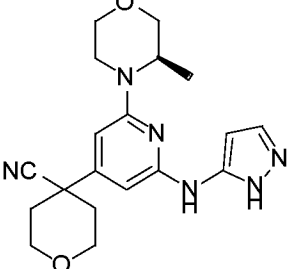
№ соединения	Структура соединения
1	
2	
3	
4	
5	

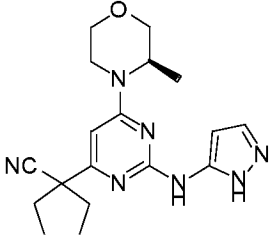
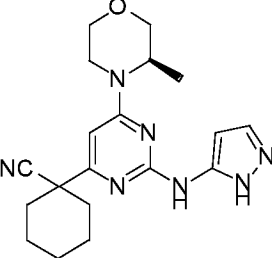
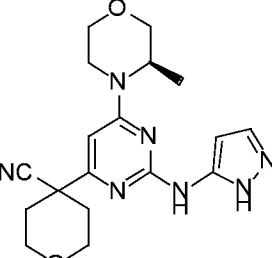
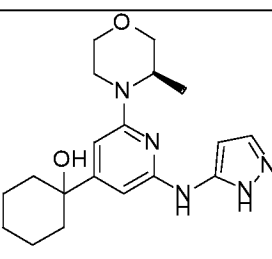
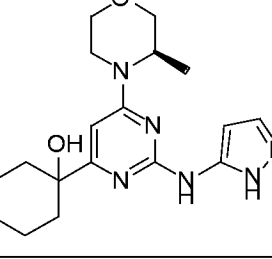
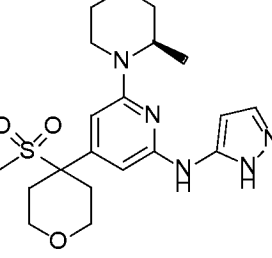
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

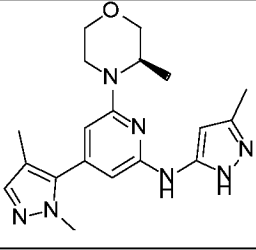
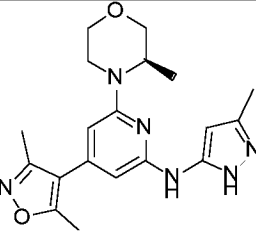
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

27	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Nc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C(S(=O)(=O)C(C)(C)C)N3CCOC[C@H]3)</chem>
28	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Nc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C#N)N3CCOC[C@H]3</chem>
29	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Sc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C(S(=O)(=O)C(C)(C)C)N3CCOC[C@H]3)</chem>
30	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Oc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C(S(=O)(=O)C(C)(C)C)N3CCOC[C@H]3)</chem>
31	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Sc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C(S(=O)(=O)C(C)(C)C)N3CCOC[C@H]3)</chem>
32	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Oc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C(S(=O)(=O)C(C)(C)C)N3CCOC[C@H]3)</chem>
33	 <chem>CC1=NC=C(C(=N1)Nc2c[nH]cn2C)C(=N2C(=NC=C2)C(F)C3C=CN(C)N3)N3CCOC[C@H]3</chem>

34	 <chem>CN1CCOC1c2nc(Nc3cc[nH]3)c(F)c(C4(C)CC4S(=O)(=O)C)cn2</chem>
35	 <chem>CN1CCOC1c2nc(Nc3cc[nH]3)c(C#N)c(C4CC4)cn2</chem>
36	 <chem>CN1CCOC1c2nc(Nc3cc[nH]3)c(C4COC4C(=O)S)cc2C</chem>
37	 <chem>CN1CCOC1c2nc(Nc3cc[nH]3)c(C#N)c(C4(C)CC4CC)cn2</chem>
38	 <chem>CN1CCOC1c2nc(Nc3cc[nH]3)c(C#N)c(C4CCCCC4)cn2</chem>
39	 <chem>CN1CCOC1c2nc(Nc3cc[nH]3)c(C#N)c(C4COC4)cn2</chem>

40	 <chem>CC1(C)C#N1c2nc(Nc3cc[nH]3)cnc2N[C@@H]4CCOCC4</chem>
41	 <chem>C1=CN=C(Nc2cc[nH]2)N=C1N[C@@H]3CCOCC3C#N4CCCCC4</chem>
42	 <chem>C1=CN=C(Nc2cc[nH]2)N=C1N[C@@H]3CCOCC3C#N4COC(C)CC4</chem>
43	 <chem>C1=CN=C(Nc2cc[nH]2)N=C1N[C@@H]3CCOCC3C(O)C4CCCCC4</chem>
44	 <chem>C1=CN=C(Nc2cc[nH]2)N=C1N[C@@H]3CCOCC3C(O)C4CCCCC4</chem>
45	 <chem>C1=CN=C(Nc2cc[nH]2)N=C1N[C@@H]3CCOCC3C(=O)S(=O)(C)C4COC(C)CC4</chem>

46	
47	

Представленные здесь соединения описаны со ссылкой как на общие формулы, так и на конкретные соединения. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в ряде различных форм или производных, включая пролекарства, легкие лекарственные средства, активные метаболитические производные (активные метаболиты) и их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничиваясь ими, все они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «пролекарства» относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые при метаболизме в физиологических условиях или при превращении посредством сольволиза дают требуемое активное соединение. Пролекарства включают, без ограничения, сложные эфиры, амиды, карбаматы, карбонаты, уреиды, сольваты или гидраты активного соединения. Обычно пролекарство неактивно или менее активно, чем активное соединение, но может проявлять одно или более чем одно полезное свойство при его обработке, введении и/или метаболизме. Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения; во время метаболизма эфирная группа отщепляется с образованием активного лекарственного средства. Также некоторые пролекарства активируются ферментативно с получением активного соединения или соединения, которое при дальнейшем химическом взаимодействии дает активное соединение. Пролекарства могут переходить из пролекарственной формы в активную форму за одну стадию или могут иметь одну или более чем одну промежуточную форму, которая сама может обладать активностью или может быть неактивна. Получение и применение пролекарств рассмотрено в T. Higuchi and V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; in Prodrugs:

Challenges and Rewards, ed. V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. Tilley, Springer-Verlag New York, 2007, все из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Используемый здесь термин «легкое лекарственное средство» относится к соединениям, которые оказывают фармакологический эффект, но расщепляются до неактивных метаболитов, продуктов разложения, так что их активность ограничена во времени. См., например, “Soft drugs: Principles and methods for the design of safe drugs”, Nicholas Bodor, Medicinal Research Reviews, Vol. 4, No. 4, 449-469, 1984, который включен в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый здесь термин «метаболит», например активный метаболит, перекрывается с пролекарством, как описано выше. Таким образом, такие метаболиты представляют собой фармакологически активные соединения или соединения, которые впоследствии метаболизируются до фармакологически активных соединений, которые являются производными, образующимися в результате метаболического процесса в организме субъекта. Например, такие метаболиты могут образовываться в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, дезамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментативного расщепления и т.п. вводимого соединения, или соли, или пролекарства. Эти активные метаболиты являются такими фармакологически активными производными соединениями. Для пролекарств пролекарственное соединение обычно неактивно или имеет более низкую активность, чем продукт метаболизма. Для активных метаболитов исходное соединение может быть либо активным соединением, либо неактивным пролекарством.

Пролекарства и активные метаболиты могут быть идентифицированы с использованием обычных методов, известных в данной области техники. См., например, Bertolini et al, 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci 86:756-757; Bagshawe, 1995, DrugDev Res 34:220-230; Wermuth, см. выше.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» указывает, что вещество или композиция химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с субъектами, подвергаемыми лечению с их помощью.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль», если не оговорено особо, включает соли, которые сохраняют биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного соединения и которые не являются

биологически или иным образом неприемлемыми. Предполагаемые формы фармацевтически приемлемых солей включают моно, бис, трис, тетраakis и так далее, но не ограничиваются ими. Фармацевтически приемлемые соли нетоксичны в количествах и концентрациях, в которых их вводят. Получение таких солей может облегчить фармакологическое применение за счет изменения физических характеристик соединения без ограничения его физиологического действия. Полезные изменения физических свойств включают снижение точки плавления для облегчения трансмукозального введения и повышение растворимости для облегчения введения более высоких концентраций лекарственного средства.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, такие как соли, включающие сульфат, хлорид, гидрохлорид, фумарат, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *пара*-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и хинат. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из кислот, таких как соляная кислота, малеиновая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфаминовая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминавая кислота, фумаровая кислота и хинная кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, такие как соли, содержащие бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этаноламин, *трет*-бутиламин, этилендиамин, меглумин, прокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, аммоний, алкиламин и цинк, когда присутствуют функциональные группы кислот, таких как карбоновая кислота или фенол. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19thed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl и Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002. Такие соли могут быть получены с использованием соответствующих подходящих оснований.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены стандартными способами. Например, соединение в форме свободного основания может быть растворено в подходящем растворителе, таком как водный или водно-спиртовой раствор, содержащий соответствующую кислоту, а затем выделено посредством упаривания раствора. Таким образом, если конкретное соединение представляет собой основание,

требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, посредством обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобной, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидил-содержащая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, *альфа*-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как *пара*-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота или тому подобной.

Точно так же, если конкретное соединение представляет собой кислоту, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или тому подобным. Иллюстрирующие примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как L-глицин, L-лизин и L-аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как гидроксипирролидин, пиперидин, морфолин или пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Также следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, сольватированных формах (например гидратированных формах) и твердых формах (например кристаллических или полиморфных формах), и предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие формы.

Используемый здесь термин «сольват» или «сольватированная форма» относится к формам присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в

кристаллическом твердом состоянии, образуя, таким образом, сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; а если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются посредством объединения одной или более чем одной молекулы воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O . Примеры растворителей, образующих сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO (диметилсульфоксид), этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин, но не ограничиваются ими.

Используемые здесь термины «форма кристалла», «кристаллическая форма», «полиморфные формы» и «полиморфы» могут быть использованы взаимозаменяемо и означать кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться с различным расположением упаковки в кристаллах, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные формы кристаллов обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасный спектр, точки плавления, плотность, твердость, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к преобладанию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений могут быть получены посредством кристаллизации в различных условиях.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более чем один центр асимметрии в зависимости от выбора заместителя и, таким образом, могут существовать в различных стереоизомерных формах, например энантиомеры и/или диастереомеры. Например, соединения, предложенные здесь, могут иметь асимметрический углеродный центр, и, таким образом, соединения, предложенные здесь, могут иметь либо (R)-, либо (S)-стереоконфигурацию при углеродном асимметрическом центре. Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут находиться в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров.

Используемый здесь термин «энантиомер» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Термин «диастереомер» относится к паре оптических изомеров, которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры обладают различными

физическими свойствами, например температурами плавления, точками кипения, спектральными свойствами и реакционными способностями.

Когда предпочтительным является конкретный энантиомер, то в некоторых воплощениях он может быть предложен практически свободным от противоположного энантиомера и может также называться «оптически обогащенным». Используемый здесь термин «оптически обогащенный» означает, что соединение состоит из значительно большей доли одного энантиомера. В некоторых воплощениях соединение состоит по меньшей мере примерно на 90% по массе из предпочтительного энантиомера. В других воплощениях соединение состоит по меньшей мере примерно на 95%, 98% или 99% по массе из предпочтительного энантиомера. Предпочтительные энантиомеры могут быть выделены из рацемических смесей любым способом, известным специалистам в данной области техники, например посредством хроматографии или кристаллизации, путем использования стереохимически однородных исходных веществ для синтеза или посредством стереоселективного синтеза. Перед разделением стереоизомеров возможно может быть проведена дериватизация. Разделение смеси стереоизомеров может быть проведено на промежуточной стадии синтеза соединения, предложенного здесь, или оно может быть проведено с конечным рацемическим продуктом. Абсолютная стереохимия может быть определена с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые при необходимости подвергают дериватизации с помощью реагента, содержащего стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютная стереохимия может быть определена с помощью спектроскопического анализа колебательного кругового дихроизма (ККД). См., например, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

В некоторых воплощениях предложены смеси диастереомеров, например смеси диастереомеров, обогащенные на 51% или более одним из диастереомеров, включая, например, 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более одного из диастереомеров.

В некоторых воплощениях соединения, предложенные здесь, могут иметь одну или более чем одну двойную связь, поэтому могут существовать в виде Z- или E-изомера,

если не оговорено особо. Настоящим изобретением дополнительно охватываются соединения в виде отдельных изомеров, по существу свободных от других изомеров, и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров, например рацемических смесей энантиомеров.

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различной энергией, которые взаимопревращаются при переходе через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная, амид-имидокислотная, лактам-лактимная и имин-енаминовая изомеризации и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы (например 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 1Н- и 2Н-пиразол). Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов. Таутомеры могут находиться в равновесии или быть стерически замкнутыми в одной форме за счет соответствующего замещения. Предполагается, что соединения по настоящему изобретению, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не оговорено особо.

Настоящее изобретение также предназначено для включения всех изотопов атомов в соединениях. Изотопы атома включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, если не оговорено особо, подразумевают, что водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром или йод в соединениях по настоящему изобретению также включают их изотопы, такие как ^1H , ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{124}I , ^{127}I и ^{131}I , но не ограничиваются ими. В некоторых воплощениях водород включает протий, дейтерий и тритий. В некоторых воплощениях углерод включает ^{12}C и ^{13}C .

Синтез соединений

Синтез предложенных здесь соединений, включая их фармацевтически приемлемые соли, проиллюстрирован схемами синтеза в примерах. Предложенные здесь соединения могут быть получены при использовании любых известных методов

органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза, и, таким образом, эти схемы являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения других возможных способов, которые могут быть использованы для получения предложенных здесь соединений. Кроме того, стадии в схемах предназначены для лучшей иллюстрации и могут быть изменены, как целесообразно. Воплощения соединений в примерах были синтезированы для целей исследования и вероятного предоставления в регулирующие органы.

Взаимодействия для получения соединений по настоящему изобретению могут быть проведены в подходящих растворителях, которые легко может выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу химически неактивными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят взаимодействия, например при температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данное взаимодействие может быть проведено в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии взаимодействия специалист в данной области техники может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии взаимодействия.

Получение соединений по настоящему изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), в P. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 2003, и в Peter G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley, 2014, все из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Ход взаимодействий можно контролировать с использованием любого подходящего метода, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью методов спектроскопии, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например в УФ (ультрафиолетовой) и видимой областях спектра), масс-спектрометрия, или с помощью методов хроматографии, таких

как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистом в данной области техники с использованием различных способов, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) («Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization» Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте) и нормально-фазовую хроматографию на диоксиде кремния.

Известные исходные вещества по настоящему изобретению могут быть синтезированы при использовании или в соответствии с известными в данной области техники способами, либо могут быть приобретены у коммерческих поставщиков. Если не оговорено особо, растворители аналитической степени чистоты и имеющиеся в продаже реагенты использовали без дополнительной очистки.

Если не оговорено особо, все взаимодействия по настоящему изобретению проводили под избыточным давлением азота или аргона или с использованием осушительной трубки в безводных растворителях, а реакционные колбы обычно были снабжены резиновыми перегородками для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклопосуду сушили в печи и/или при нагревании.

В иллюстративных целях в приведенном ниже разделе «Примеры» показан способ синтеза для получения соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для синтеза соединений по изобретению могут быть использованы другие способы синтеза. Хотя описаны конкретные исходные вещества и реагенты, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко взяты на замену для получения различных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных с использованием способов, описанных ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете этого изобретения с использованием обычной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Используемый здесь термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей молекулы или соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который используют при приготовлении фармацевтической композиции, который в целом безопасен, нетоксичен и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает эксципиент, приемлемый для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения человеком. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает как один, так и более чем один такой эксципиент. Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» также включает «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый разбавитель».

Конкретный используемый эксципиент будет зависеть от способов и назначения, по которому применяют соединения по настоящему изобретению. Растворители обычно выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающим, включая человека. Как правило, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, растворимые или смешивающиеся с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например PEG 400, PEG 300) и так далее и их смеси.

В некоторых воплощениях подходящие эксципиенты могут включать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехин, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и *мета*-крезол); низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин,

гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например комплексы Zn-белок); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONIC™ или полиэтиленгликоль (PEG).

В некоторых воплощениях подходящие эксципиенты могут включать один или более чем один стабилизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, смазывающий агент, эмульгатор, суспендирующий агент, консервант, антиоксидант, придающий непрозрачность агент, скользящий агент, вспомогательное вещество для обработки, краситель, подсластитель, ароматизатор, корригент и другое известное вспомогательное вещество для обеспечения лучшего внешнего вида лекарственного препарата (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в изготовлении фармацевтического продукта (то есть лекарственного средства). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, посредством методов коацервации или посредством межфазной полимеризации, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). «Липосома» представляет собой небольшую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которую используют для доставки лекарственного средства (такого как соединения, раскрытые здесь, и, возможно, химиотерапевтический агент) млекопитающему, включая человека. Компоненты липосомы обычно располагаются в виде двух слоев, подобно расположению липидов в биологических мембранах.

Фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в любой форме, которая позволяет вводить композицию субъекту, включая человека, но не ограничиваясь им, и могут быть приготовлены в виде препарата таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения.

Для фармацевтических композиций, предложенных здесь, предусмотрены различные пути введения, и, соответственно, фармацевтическая композиция, предложенная здесь, может поставляться в нерасфасованном виде или в стандартной лекарственной форме в зависимости от предполагаемого пути введения. Например, для перорального, трансбуккального и сублингвального введения в качестве твердых лекарственных форм могут быть приемлемы порошки, суспензии, гранулы, таблетки, пилюли, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, а в качестве жидких лекарственных форм могут быть приемлемы эмульсии, сиропы, эликсиры, суспензии и растворы. Для инъекционного введения могут быть приемлемы эмульсии и суспензии в качестве жидких лекарственных форм и порошок, подходящий для восстановления соответствующим раствором, в качестве твердых лекарственных форм. Для ингаляционного введения приемлемой лекарственной формой могут являться растворы, спреи, сухие порошки и аэрозоли. Для местного (включая трансбуккальное и сублингвальное) или трансдермального введения приемлемой лекарственной формой могут являться порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы и пластыри. Для вагинального введения приемлемой лекарственной формой могут являться pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены и спреи.

Количество активного ингредиента в стандартной лекарственной форме композиции представляет собой терапевтически эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного применяемого лечения. Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству молекулы, соединения или композиции, содержащей молекулу или соединение, для лечения, облегчения или предупреждения идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Это действие может быть обнаружено с использованием любого аналитического способа, известного в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; природы и степени состояния; скорости введения; терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения; и усмотрения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждений лечащего врача.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для перорального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в лекарственной форме в виде таблеток. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты для таблетированных препаратов включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-*пара*-гидроксibenзоат, и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Таблетированные препараты могут быть непокрытыми или покрытыми либо для модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае с использованием обычных покрывающих агентов и способов, хорошо известных в данной области техники.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде водных суспензий, которые обычно содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме вместе с одним или более чем одним суспендирующим агентом, таким как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующим или смачивающим агентом, таким как лецитин или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более чем один консервант (такой как этил-

или пропил-*пара*-гидроксibenзоат), антиоксидант (такой как аскорбиновая кислота), краситель, ароматизатор и/или подсластитель (такой как сахароза, сахарин или аспартам).

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде масляных суспензий, которые обычно содержат суспендированный активный ингредиент в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Масляные суспензии могут также содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или смесь любого из них. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой, например натуральные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, фосфолипиды природного происхождения, такие как соевые бобы, лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры жирных кислот и ангидридов гексита (например сорбитан моноолеат) и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в виде сиропов и эликсиров, которые могут содержать подсластители, такие как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и/или краситель.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для инъекционного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эта суспензия может быть

приготовлена в виде препарата в соответствии с известным уровнем техники с использованием таких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или может быть приготовлен в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно могут быть использованы стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нелетучее масло с мягким вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы в приготовлении препаратов для инъекций.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для ингаляционного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме водных и неводных (например во фторуглеродном пропелленте) аэрозолей, содержащих любые соответствующие растворители и возможно другие соединения, такие как стабилизаторы, противомикробные агенты, антиоксиданты, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, модификаторы биодоступности и их комбинации, но не ограничивающихся ими. Носители и стабилизаторы варьируют в зависимости от требований конкретного соединения, но обычно включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), безопасные белки, такие как сывороточный альбумин, эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для местного или трансдермального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в виде кремов, мазей, гелей и водных или масляных растворов или суспензий, которые обычно могут быть получены путем включения в состав препарата

активного ингредиента с обычными, приемлемыми для местного применения наполнителями, такими как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут быть приготовлены в виде трансдермальных пластырей, наносимых на кожу, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Помимо этих представленных лекарственных форм, описанных выше, специалистам в данной области техники обычно известны фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители, и поэтому они включены в настоящее изобретение. Такие эксципиенты и носители описаны, например, в “Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991), в “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Ed. University of the Sciences in Philadelphia, 21st Edition, LWW (2005), которые включены в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде единичной лекарственной формы. Количество соединений, предложенных здесь, в единичной лекарственной форме будет варьировать в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата таким образом, чтобы могла быть введена дозировка от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела/сутки, например 0,01-800 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-700 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-600 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-500 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-400 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-300 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-200 мг/кг массы тела/сут, 0,1-150 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-100 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-100 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-80 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-60 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-50 мг/кг массы тела/сутки, 1-50 мг/кг массы тела/сутки, 1-45 мг/кг массы тела/сутки, 1-40 мг/кг массы тела/сутки, 1-35 мг/кг массы тела/сутки, 1-30 мг/кг массы тела/сутки, 1-25 мг/кг массы тела/сутки соединений, предложенных здесь, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы, не вызывая каких-либо неблагоприятных побочных эффектов, при

условии, что такие большие дозы сначала разделяют на несколько малых доз для введения в течение суток. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования см. главу 25.3 в 5 томе *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, которая специально включена в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов короткого действия, быстрого высвобождения, длительного действия и продолжительного высвобождения. Соответственно, фармацевтические препараты по настоящему изобретению также могут быть приготовлены для контролируемого высвобождения или медленного высвобождения.

В другом аспекте также предложены ветеринарные композиции, содержащие одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и носитель, применяемый в ветеринарии. Носители, применяемые в ветеринарии, представляют собой вещества, используемые для введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или посредством любого другого требуемого пути.

Фармацевтические композиции или ветеринарные композиции могут быть упакованы различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Например, изделие для раздачи может включать контейнер, в котором размещены композиции в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылочки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и тому подобное. Контейнер может также включать систему с индикацией вскрытия для предотвращения неосторожного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие указания. Композиции также могут быть упакованы в однократные или многократные контейнеры, например, запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды, для инъекций непосредственно перед применением.

Экстемпоральные растворы и суспензии для инъекций готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных выше.

В другом аспекте также предложены фармацевтические композиции, содержащие одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве первого активного ингредиента и второй активный ингредиент.

В некоторых воплощениях второй активный ингредиент обладает активностью, дополняющей активность предложенного здесь соединения, так что они не оказывают негативного воздействия друг на друга. Такие ингредиенты подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для намеченного назначения.

В некоторых воплощениях второй активный ингредиент может включать:

(1) антипролиферативные/antineопластические лекарственные средства и их комбинации, которые используют в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например цис-платин, карбоплатин, циклофосфамид, азотная горчица, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевины); антиметаболиты (например антифолаты, такие как фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу и тегафуру, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид, гидроксимочевина и гемцитабин); противоопухолевые антибиотики (например антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как паклитаксел или таксотер); и ингибиторы топоизомераз (например эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотекины);

(2) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и идоксифен), регуляторы, понижающие экспрессию рецепторов эстрогена (например фулвестрант), антиандрогены (например бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты LHRH (рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона) или агонисты LHRH (например гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например ацетат мегестрола), ингибиторы ароматаз (например как анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(3) антиинвазивные агенты (например ингибиторы семейства киназ c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530) и N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дасатиниб, BMS-354825), и ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецепторов урокиназного активатора плазминогена);

(4) ингибиторы функции факторов роста: например такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам факторов роста (например, антитело против гена *erbB2* трастузумаб [Herceptin™] и антитело против гена *erbB1* цетуксимаб [C225]); такие ингибиторы также включают, например, ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства рецепторов эпидермального фактора роста (например ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD 1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), и ингибиторы тирозинкиназы *erbB2*, такие как лапатиниб), ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов, ингибиторы семейства факторов роста производных тромбоцитов, такие как иматиниб, ингибиторы серин/треонинкиназ (например ингибиторы сигнальных путей Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006)) и ингибиторы клеточной сигнализации, осуществляемой посредством MEK (митоген-активируемая протеинкиназа) и/или Akt киназ;

(5) антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют действие сосудистого эндотелиального фактора роста [например, антитело против фактора роста сосудистых эндотелиальных клеток бевацизумаб (Avastin™) и ингибиторы тирозинкиназы рецептора VEGF, такие как 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин (ZD6474; Пример 2 в WO 01/32651), 4-(4-фтор-2-метилиндо-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; Пример 240 в WO 00/47212), ваталаниб (PTK787; WO 98/35985) и SU11248 (сунитиниб; WO 01/60814), и соединения, которые действуют посредством других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha_v\beta_3$ и ангиостатин)];

(6) агенты, повреждающий сосуды, такие как комбретастатин А4 и соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 или WO 02/08213;

(7) агенты, используемые в антисмысловой терапии, такие как ISIS 2503, anti-ras антисмысловой агент;

(8) агенты, используемые в подходах генной терапии, включая подходы к замещению аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (ген-направленная ферментная пролекарственная терапия), такие как подходы, при которых применяют цитозиндиаминазу, тимидинкиназу или бактериальный фермент нитроредуктазу, и подходы к повышению толерантности пациентов к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; и

(9) агенты, используемые в иммунотерапевтических методах, включая ex-vivo и in-vivo подходы к повышению иммуногенности раковых клеток пациентов, такие как трансфекция при помощи цитокинов, таких как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, подходы к снижению анергии Т-клеток, подходы, при которых применяют трансфектные иммунные клетки, такие как цитокин-трансфектные дендритные клетки, подходы, при которых применяют линии цитокин-трансфектных раковых клеток, и подходы, при которых применяют антиидиотипические антитела.

Способ лечения заболевания

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, которые способны ингибировать киназу ATR. Ингибирующие свойства соединений формулы (I) могут быть продемонстрированы с использованием изложенных здесь методов тестирования.

Соответственно, соединения формулы (I) могут быть использованы в лечении (терапевтическом или профилактическом) состояний или заболеваний у субъекта, которые опосредованы киназой ATR.

Используемый здесь термин «субъект» относится к человеку и не относящемуся к человеку животному. Примеры не относящегося к человеку животного включают всех позвоночных, например млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека (особенно высшие приматы), собака, грызуны (например мышь или крыса), морская свинка, кошка, и немлекопитающих, таких как птицы, амфибии, рептилии и так далее. В

предпочтительном воплощении субъектом является человек. В другом воплощении субъект представляет собой экспериментальное животное или животное, подходящее в качестве модели заболевания.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве противоопухолевых агентов. В некоторых воплощениях соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве антипролиферативных, апоптотических и/или антиинвазивных агентов при сдерживании и/или лечении солидной опухоли и/или опухоли жидких тканей. В некоторых воплощениях соединения формулы (I) применимы в предупреждении или лечении тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию ATR. В некоторых воплощениях соединения формулы (I) применимы в предупреждении или лечении тех опухолей, которые полностью или частично опосредованы ATR.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) применимы для лечения пролиферативных заболеваний, включая злокачественные заболевания, такие как рак, а также незлокачественные заболевания, такие как воспалительные заболевания, обструктивные заболевания дыхательных путей, иммунные заболевания или сердечно-сосудистые заболевания.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны для лечения рака, например, гематологических злокачественных новообразований, таких как лейкоз, множественная миелома, лимфом, таких как болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы (включая мантийноклеточную лимфому), и миелодиспластических синдромов, а также солидных опухолей и их метастазов, таких как рак молочной железы, рак легкого (немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), плоскоклеточный рак), рак эндометрия, опухоли центральной нервной системы, такие как глиомы, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, мультиформная глиобластома, смешанные глиомы, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминома и тератома, виды рака желудочно-кишечного тракта, такие как рак желудка, рак пищевода, гепатоцеллюлярная карцинома (рак печени), холангиокарциномы, виды рака толстой и прямой кишки, виды рака тонкой кишки, виды рака поджелудочной железы, виды рака кожи, такие как меланомы (в частности метастатическая меланома), виды рака щитовидной железы, виды рака головы и шеи и виды рака слюнных желез, предстательной железы, яичка, яичника, шейки матки, матки, вульвы, мочевого пузыря, почки (включая почечно-клеточный рак, светлоклеточную и почечную онкоцитому), плоскоклеточные карциномы, саркомы, такие как остеосаркома, хондросаркома,

лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома Юинга, гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), саркома Капоши и виды рака у детей, такие как рабдомиосаркомы и нейробластомы, но не ограничиваясь ими.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) полезны для лечения аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний, например, аллергии, болезни Альцгеймера, острого диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, астмы, атеросклероза, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунных гемолитических и тромбоцитопенических состояний, аутоиммунного гепатита, аутоиммунной болезни внутреннего уха, буллезного пемфигоида, глютенной болезни, болезни Шагаса, хронической обструктивной болезни легких, хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), синдрома Черджа-Стросса, болезни Крона, дерматомиозита, сахарного диабета 1 типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера (и связанных с ним гломерулонефрита и легочного кровотечения), болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, интерстициального цистита, синдрома раздраженного кишечника, красной волчанки, кольцевидной склеродермии, рассеянного склероза, миастении гравис, нарколепсии, нейромиотонии, болезни Паркинсона, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, полимиозита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, шизофрении, септического шока, склеродермии, болезни Шегрена, системной красной волчанки (и ассоциированного с ней гломерулонефрита), височного артериита, отторжения трансплантата и острого отторжения трансплантированных органов, васкулита (АНЦА-ассоциированного (ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами) и других васкулитов), витилиго и гранулематоза Вегенера, но не ограничиваясь ими.

Используемый здесь термин «терапия» имеет свое обычное значение борьбы с заболеванием с целью полного или частичного облегчения одного, некоторых или всех его симптомов, либо для коррекции или компенсации лежащей в его основе патологии, тем самым достигая благоприятных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, отсрочку или замедление

прогрессирования заболевания, улучшение или временное ослабление болезненного состояния и ремиссию (либо частичную, либо полную), как диагностируемые, так и недиагностируемые, но не ограничиваются ими. «Терапия» также может означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения терапии. Нуждающиеся в терапии включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто предрасположен к состоянию или расстройству, или тех, у кого состояние или расстройство необходимо предотвратить. Термин «терапия» также включает профилактику, если нет конкретных указаний на обратное. Термины «терапевтический» и «терапевтически» следует интерпретировать соответствующим образом.

Используемый здесь термин «профилактика» или «профилактическая мера» имеет свое обычное значение и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациент временно или постоянно защищен от обострения или ухудшения заболевания или развития новых симптомов, связанных с заболеванием.

Термин «лечение» используют как синоним «терапии». Подобным образом термин «лечить» можно рассматривать как «применение терапии», где «терапия» имеет значение, как оно определено здесь.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для использования в терапии, например для использования в терапии, связанной с киназой ATR.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или

фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) могут быть использованы в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как второй и другой противоопухолевый агент, но не ограничиваясь ими) и немедикаментозными терапевтическими средствами (такими как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, но не ограничиваясь ими). Например, соединения формулы (I) могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями или немедикаментозными терапевтическими средствами, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений формулы (I). Соединения формулы (I) могут быть введены одновременно (в виде одного препарата или отдельного препарата) или последовательно с другими терапевтическими средствами. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более препаратов/проведения лечения в течение одного цикла или курса терапии.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более традиционными химиотерапевтическими агентами, которые охватывают широкий спектр терапевтических методов лечения в области онкологии. Эти агенты вводят на различных стадиях заболевания с целью уменьшения размеров опухолей, уничтожения остаточных раковых клеток, оставшихся после хирургического вмешательства, индукции ремиссии, поддержания ремиссии и/или облегчения симптомов, связанных с раком или его лечением.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним противораковым агентом направленного действия, который модулирует протеинкиназы, участвующие в различных болезненных состояниях.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним противораковым агентом направленного действия, который модулирует некиназные биологические мишени, путь или процессы.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним другим противораковым агентом, который включает генную терапию, терапию рака, основанную на РНК-интерференции, хемопротективные агенты (например амифостин, месна и дексразоксан), конъюгат антитело-лекарственное средство (например брентуксимаб ведотин, ибритумомаб тиуксетан), иммунотерапия рака, такая как интерлейкин-2, противораковые вакцины (например сипулейцел-Т) или

моноклональные антитела (например бевацизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб, трастузумаб и так далее), но не ограничивается ими.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с одним или более чем одним противовоспалительным агентом, включая NSAID (нестероидные противовоспалительные препараты), неспецифические и специфические ингибиторы циклооксигеназы COX-2, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), иммунодепрессанты и метотрексат, но не ограничиваясь ими.

В некоторых воплощениях соединения формулы (I) используют в комбинации с лучевой терапией или хирургическими вмешательствами. Излучение обычно доставляется изнутри (имплантация радиоактивного материала рядом с очагом раковой опухоли) или снаружи тела из аппарата, в котором используется фотонное (рентгеновское или гамма-излучение) или корпускулярное излучение. Если комбинированная терапия дополнительно включает лучевую терапию, то лучевую терапию можно проводить в любое подходящее время до тех пор, пока не будет достигнут благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и лучевой терапии.

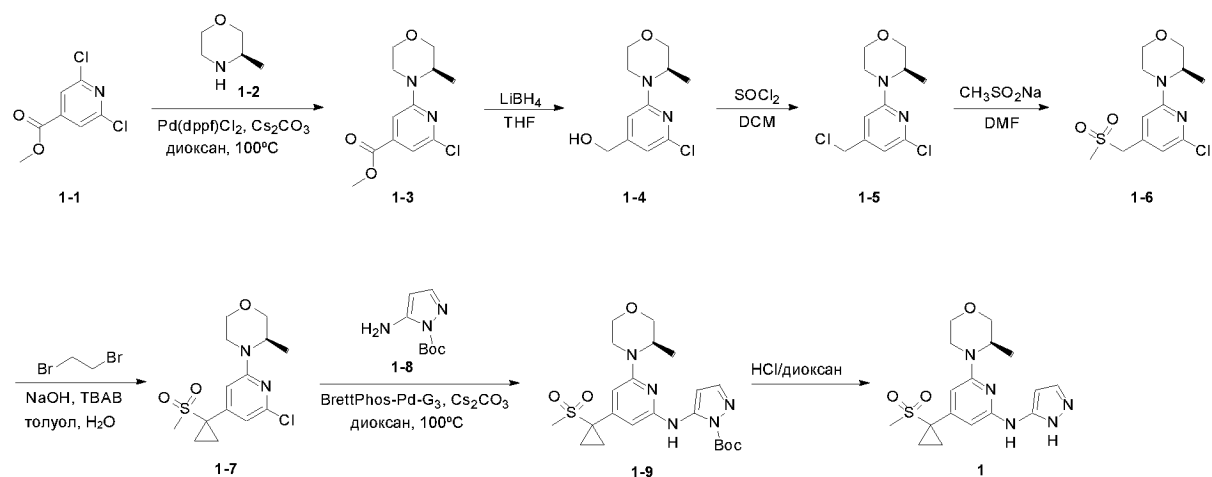
Соответственно, в дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболеваний, связанных с киназой ATR, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

ПРИМЕРЫ

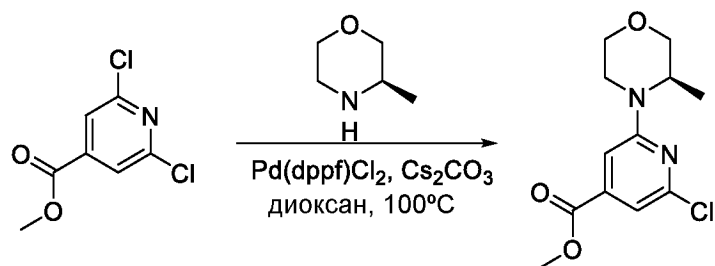
Следующие примеры включены с целью иллюстрации. Однако следует понимать, что эти примеры не ограничивают настоящее изобретение и предназначены только для того, чтобы предложить способ практического применения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные химические взаимодействия могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений по настоящему изобретению, и считается, что альтернативные способы получения соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Например, синтез соединений по настоящему изобретению, не приведенных в качестве примеров, может быть успешно осуществлен посредством модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например путем соответствующей защиты создающих помехи групп, путем использования других подходящих реагентов и

строительных звеньев, известных в данной области техники, отличных от тех, которые описаны, и/или путем проведения обычных модификаций условий реакции. Альтернативно, другие взаимодействия, описанные здесь или известные в данной области техники, будут признаны применимыми для получения других соединений по настоящему изобретению.

Пример 1



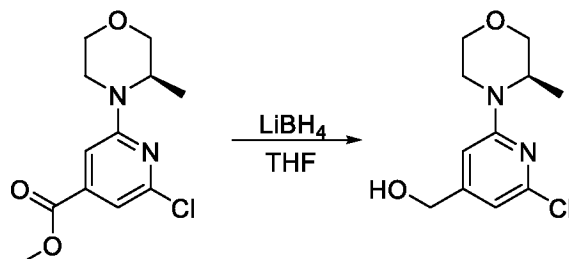
Стадия 1: метил-(R)-2-хлор-6-(3-метилморфолино)изоникотинат (1-3)



В раствор метил-2,6-дихлорпиридин-4-карбоксилата (2,5 г; 12,13 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (1,35 г; 13,35 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (7,91 г; 24,27 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (0,44 г; 0,61 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ЕА (этилацетатом) (80 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~15% этилацетат в петролейном эфире (РЕ)) с получением требуемого продукта (1,01 г; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ (электрораспылительная ионизация): m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (400 МГц, DMSO) δ 7.11 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7.00 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 4.32 (dd, $J=6,7, 2,6$ Гц, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.61 (dd, $J=11,5,$

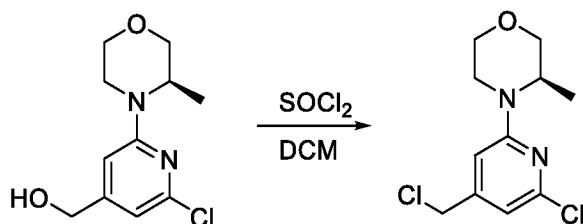
3,0 Гц, 1H), 3.46 (td, $J=11,9, 3,1$ Гц, 1H), 3.13 (td, $J=12,7, 3,9$ Гц, 1H), 1.15 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2: (R)-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)метанол (1-4)



В раствор метил-2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-карбоксилата (4,5 г; 16,62 ммоль) в THF (тетрагидрофуран) (40 мл) при 0°C добавляли раствор LiBH₄ (2,0 М в THF, 15,0 мл; 30,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ЕА (60 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (3,87 г; 96%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 243 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.58 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.86 (dd, $J=13,1, 2,9$ Гц, 1H), 3.78 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.21 (td, $J=12,7, 3,8$ Гц, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.24 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

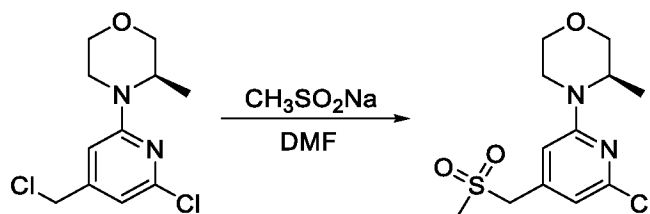
Стадия 3: (R)-4-(6-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (1-5)



В раствор {2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}метанола (4,0 г; 16,48 ммоль) и DMF (диметилформамид) (0,05 мл; 0,65 ммоль) в DCM (дихлорметан) (40 мл) при 0°C по каплям добавляли SOCl₂ (10 мл; 137,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток растворяли в DCM (50 мл), затем

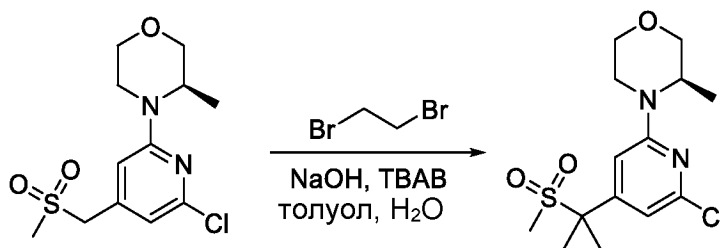
промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (4,08 г; выход: 95%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.62 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (dd, $J=6,7$, 2,6 Гц, 1H), 4.00 (dd, $J=11,4$, 3,8 Гц, 1H), 3.86 (dd, $J=13,1$, 3,0 Гц, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=11,4$, 2,9 Гц, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.22 (td, $J=12,7$, 3,9 Гц, 1H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадия 4: (R)-4-(6-хлор-4-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (1-6)



Смесь (3R)-4-[6-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (1,50 г; 5,74 ммоль) и метансульфината натрия (1,17 г; 11,49 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали ЕА (60 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~50% этилацетат в петролейном эфире) с получением требуемого продукта (1,55 г; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.60 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (dd, $J=11,5$, 3,8 Гц, 1H), 3.90 (dd, $J=13,2$, 2,8 Гц, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=11,4$, 3,0 Гц, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.23 (td, $J=12,7$, 3,9 Гц, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

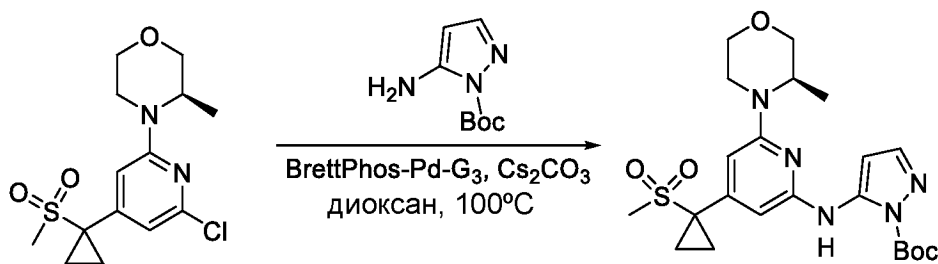
Стадия 5: (R)-4-(6-хлор-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (1-7)



Смесь (3R)-4-[6-хлор-4-(метансульфонилметил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (1,55 г; 5,09 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,88 мл; 10,17 ммоль), раствора NaOH (10,0 М;

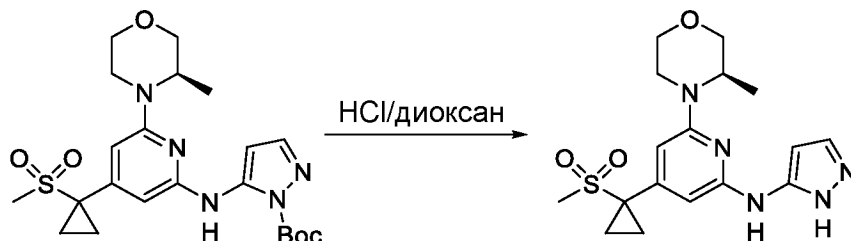
5,09 мл; 50,85 ммоль) и ТВАВ (бромид тетрабутиламмония) (330 мг; 1,02 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали ЕА (60 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~50% этилацетат в петролейном эфире) с получением требуемого продукта (652 мг; выход: 39%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 331 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.70 (s, 1H), 6.67 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4.26 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4.00 (dd, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3.89 (dd, J=13,2, 2,8 Гц, 1H), 3.78 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.72 (dd, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3.58 (td, J=11,9, 3,1 Гц, 1H), 3.22 (td, J=12,7, 3,9 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.26 (d, J=6,6 Гц, 5H).

Стадия 6: *трет*-бутил-(R)-5-((6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (1-9)



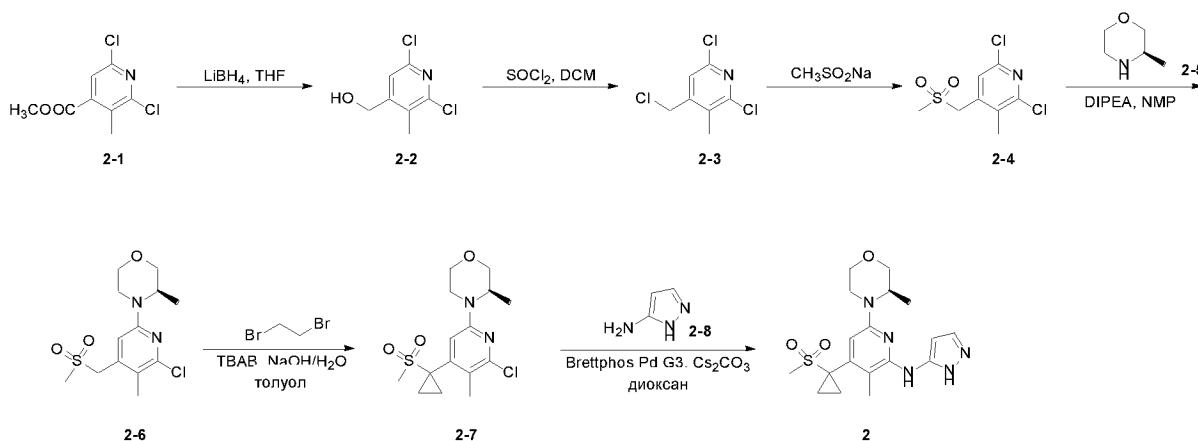
В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,30 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата (83 мг; 0,45 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли катализатор BrettPhos-Pd-G3 (27 мг; 0,030 ммоль) и Cs₂CO₃ (197 мг; 0,060 ммоль). Смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~60% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке продукта (59 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 478 [M+H]⁺.

Стадия 7: (R)-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (1)

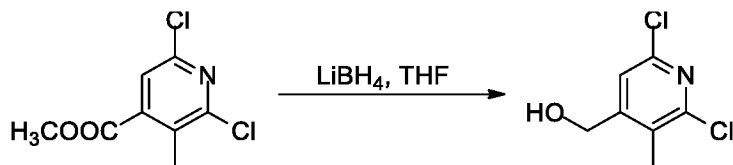


Смесь *трет*-бутил-5-{[4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-1H-пиразол-1-карбоксилата (59 мг; 0,12 моль) и раствора HCl (4 М в диоксане; 2 мл) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18; 20-95%; ацетонитрил в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (14,2 мг; выход 30%). ЖХМС (ЭРИ): *m/z* 378 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.28 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.26 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 3.94 (dd, *J*=11,3, 3.3 Гц, 1H), 3.81 (d, *J*=13,0 Гц, 1H), 3.73 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.08 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.57 (dd, *J*=5,8, 4,0 Гц, 2H), 1.26 (dd, *J*=6,3, 4,7 Гц, 2H), 1.14 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).

Пример 2



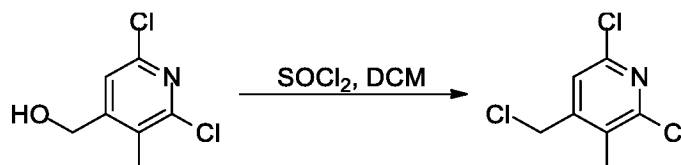
Стадия 1: (2,6-дихлор-3-метилпиридин-4-ил)метанол (2-2)



В раствор этил-2,6-дихлор-3-метилпиридин-4-карбоксилата (290 мг; 1,24 ммоль) в безводном THF (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор LiBH₄ (2,0 М в THF; 0,68 мл; 1,37 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение

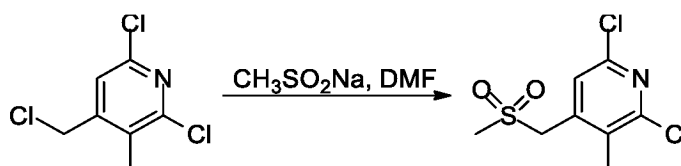
1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ЕА (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (220 мг; выход: 92%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2,6-дихлор-4-(хлорметил)-3-метилпиридин (2-3)



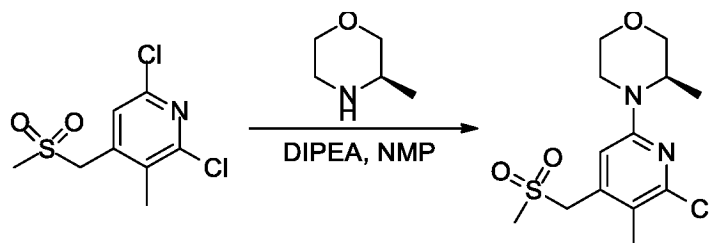
В раствор (2,6-дихлор-3-метилпиридин-4-ил)метанола (220 мг; 1,14 ммоль) и DMF (0,01 мл) в безводном DCM (5 мл) при 0°C по каплям добавляли SOCl_2 (408 мг; 3,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (230 мг; выход: 95%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 210/212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2,6-дихлор-3-метил-4-((метилсульфонил)метил)пиридинморфолин (2-4)



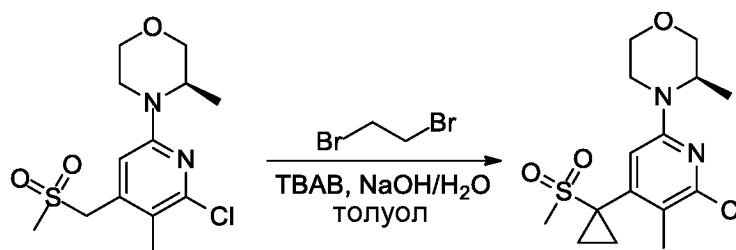
Смесь 2,6-дихлор-4-(хлорметил)-3-метилпиридина (259 мг; 1,23 ммоль) и $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (253 мг; 2,48 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (270 мг; выход: 86%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (R)-4-(6-хлор-5-метил-4-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (2-6)



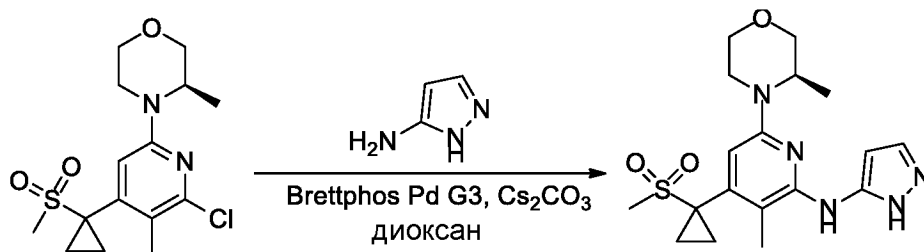
Смесь 2,6-дихлор-4-(метансульфонилметил)-3-метилпиридина (250 мг; 0,98 ммоль), (3R)-3-метилморфолина (399 мг; 3,94 ммоль) и DIPEA (509 мг; 3,94 ммоль) в NMP (N-метил-2-пирролидон) (3 мл) перемешивали при 180°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (97 мг; выход: 30%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 319 [M+H]⁺.

Стадия 5: (R)-4-(6-хлор-5-метил-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (2-7)



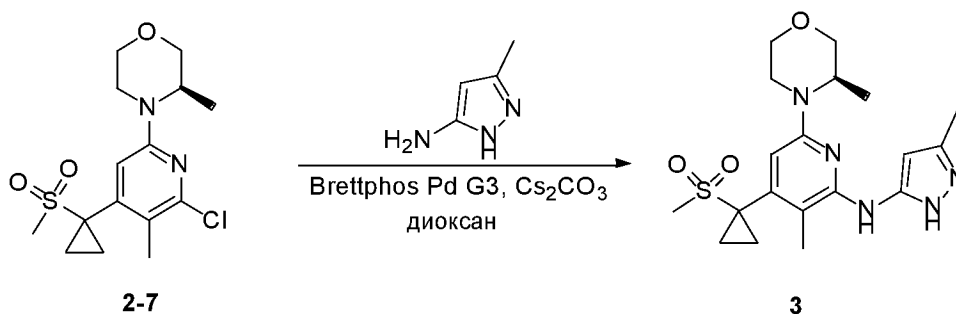
Смесь (3R)-4-[6-хлор-4-(метансульфонилметил)-5-метилпиридин-2-ил]-3-метилморфолина (97 мг; 0,30 ммоль), 1,2-дибромэтана (113 мг; 0,60 ммоль), NaOH (10,0 М в H₂O; 0,3 мл; 3,05 ммоль) и TBAB (19 мг; 0,06 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (29 мг; выход: 27%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 345 [M+H]⁺.

Стадия 6: (R)-3-метил-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (2)

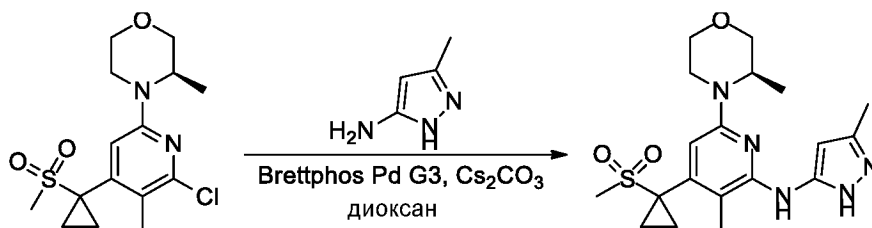


В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)-5-метилпиридин-2-ил]-3-метилморфолина (30 мг; 0,08 ммоль) и 1H-пиразол-5-амина (14 мг; 0,16 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (8 мг; 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (85 мг; 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (17 мг; выход: 49%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.20 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.92 (dd, $J=11,2, 3,1$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 3.62 (dd, $J=11,2, 2,7$ Гц, 1H), 3.47 (td, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.09 (d, $J=6,1$ Гц, 3H).

Пример 3



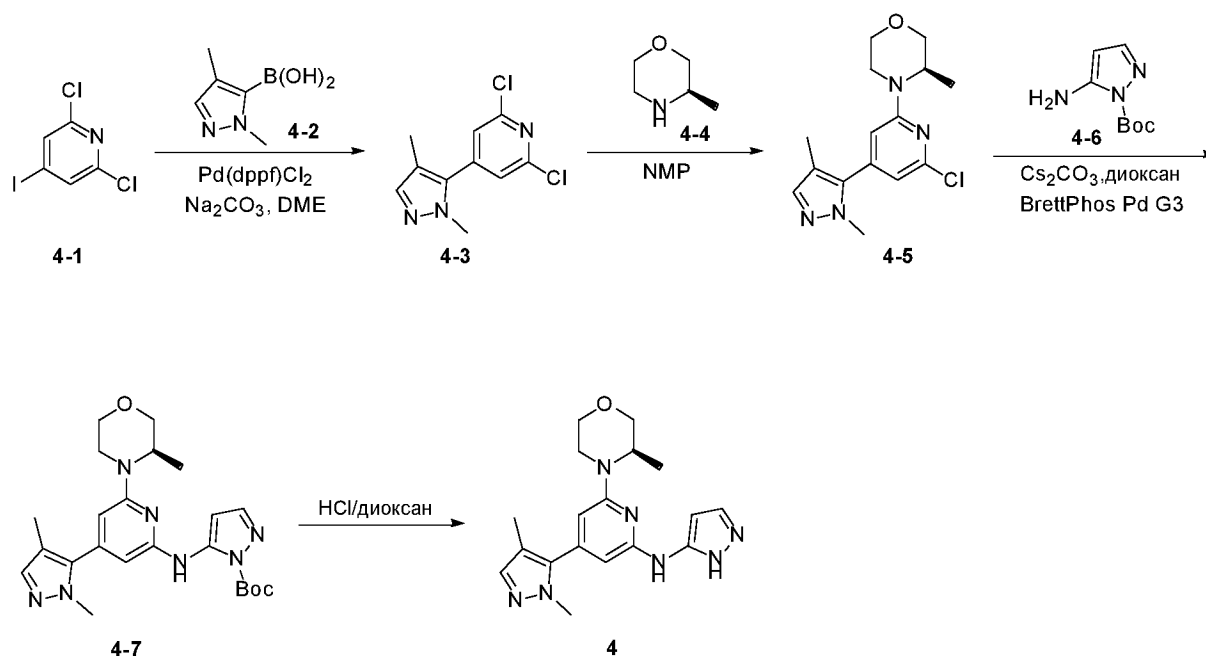
Стадия 1: (R)-3-метил-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридин-2-амин (3)



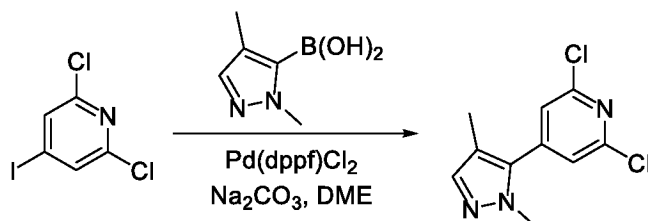
В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)-5-метилпиридин-2-ил]-3-метилморфолина (50 мг; 0,14 ммоль) и 3-метил-1H-пиразол-5-амина (28 мг;

0,28 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (13 мг; 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (142 мг; 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (54 мг; выход: 91%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 3.62 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3.47 (dd, $J=11,4, 8,9$ Гц, 1H), 3.01 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.17 (d, $J=15,2$ Гц, 6H), 1.86 (s, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.10 (d, $J=5,9$ Гц, 3H).

Пример 4



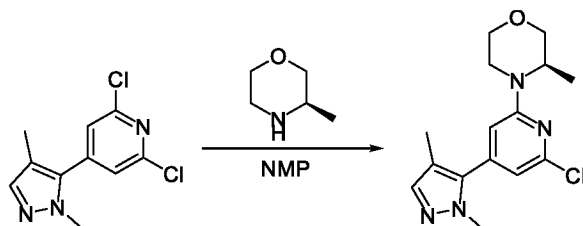
Стадия 1: 2,6-дихлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин (4-3)



В раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридина (300 мг; 1,10 ммоль) и 1,4-диметил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (267,6 мг; 1,21 ммоль) в DME (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (232,2 мг; 2,19 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (80,2 мг; 0,11 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь

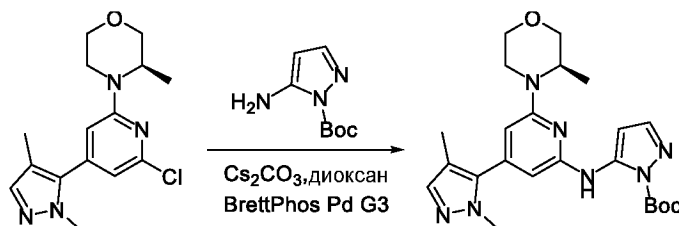
разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (40 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (230 мг; выход: 86%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (4-5)



В раствор 2,6-дихлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиридина (230 мг; 0,95 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (384,4 мг; 3,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (40 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0~10% этилацетат в петролейном эфире) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 51%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

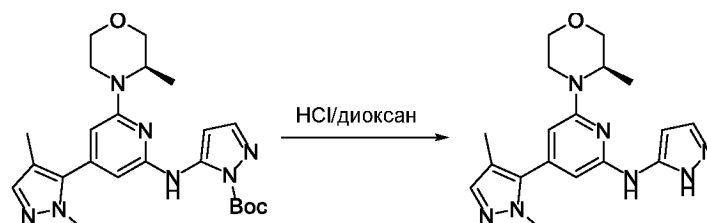
Стадия 3: трет-бутил-(R)-5-((4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (4-7)



В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолина (120 мг; 0,39 ммоль) и трет-бутил-5-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата (107,49 мг; 0,587 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли CS_2CO_3 (637,2 мг; 1,96 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (35,46 мг; 0,04 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и

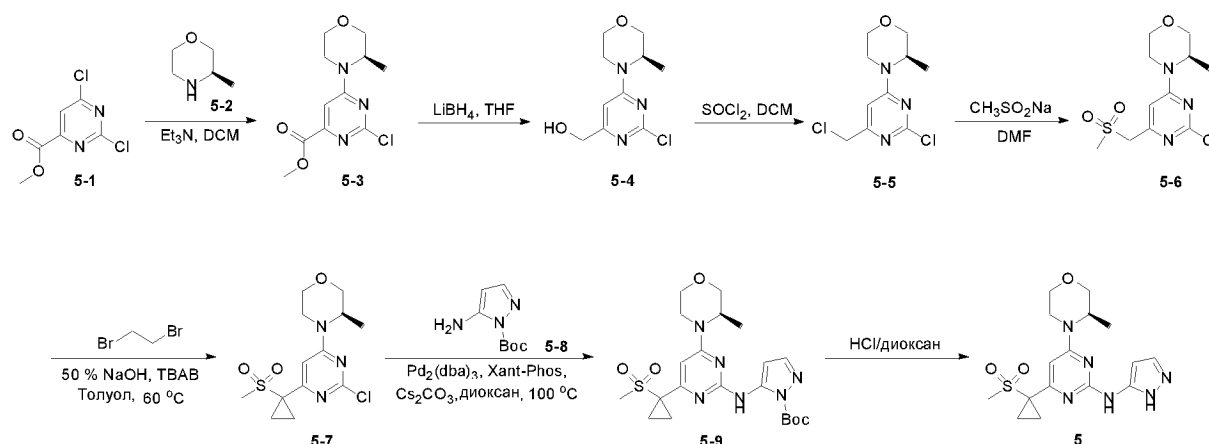
экстрагировали ЕА (40 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (80 мг; выход: 45%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (R)-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (4)

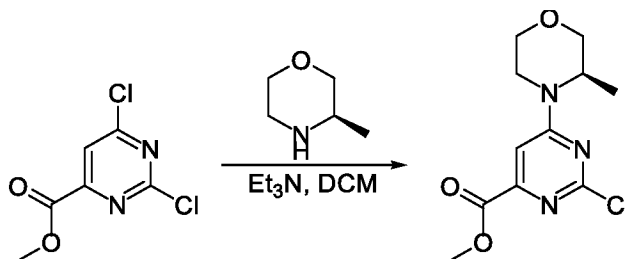


Смесь *трет*-бутил-(R)-5-((4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилата (80 мг; 0,18 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 20-95%, ацетонитрил в H_2O с 0,1% TFA (трифторуксусная кислота)) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 7.55 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.35 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.30 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.63 (dd, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 5

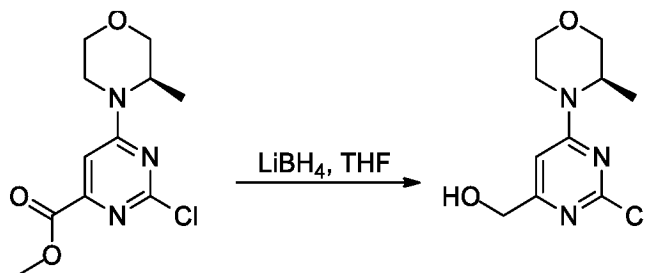


Стадия 1: метил-(R)-2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-карбоксилат (5-3)



Смесь метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (1,5 г; 7,24 ммоль), (3R)-3-метилморфолина (732 мг; 7,24 ммоль) и TEA (1,47 г; 14,52 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,55 г; выход: 78%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)метанол (5-4)



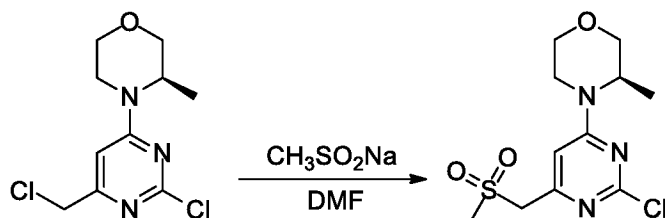
В раствор метил-2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-карбоксилата (1 г; 3,67 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор LiBH_4 (2,0 М в THF; 3,7 мл; 7,34 ммоль) в атмосфере азота N_2 . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EA (50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (800 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-4-(2-хлор-6-(хлорметил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин (5-5)



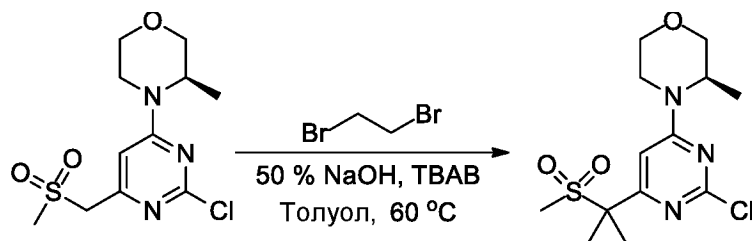
В раствор {2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}метанола (800 мг; 3,28 ммоль) и DMF (0,01 мл) в безводном DCM (20 мл) при 0°C по каплям добавляли SOCl_2 (1,17 г; 9,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЕА (40 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (800 мг; выход: 93%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 262/264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (R)-4-(2-хлор-6-((метилсульфонил)метил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин (5-6)



Смесь (3R)-4-[2-хлор-6-(хлорметил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (535 мг; 2,04 ммоль) и $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (418 мг; 4,10 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (560 мг; выход: 90%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

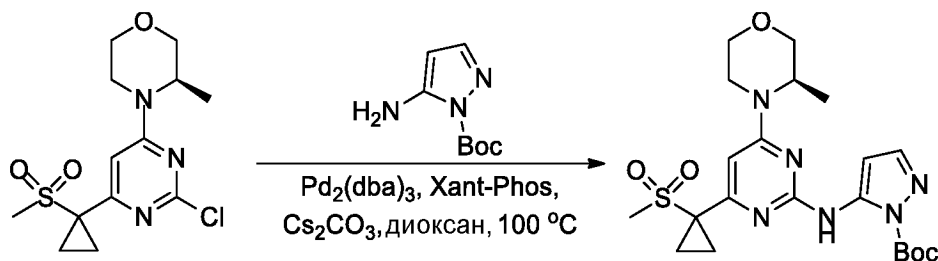
Стадия 5: (R)-4-(2-хлор-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-4-ил)-3-метил морфолин (5-7)



Смесь (3R)-4-[2-хлор-6-(метансульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (125 мг; 0,41 ммоль), 1,2-дибромэтана (154 мг; 0,82 ммоль), NaOH (10,0 М в H_2O ; 0,4 мл; 4,0 ммоль) и TBAB (26 мг; 0,08 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при

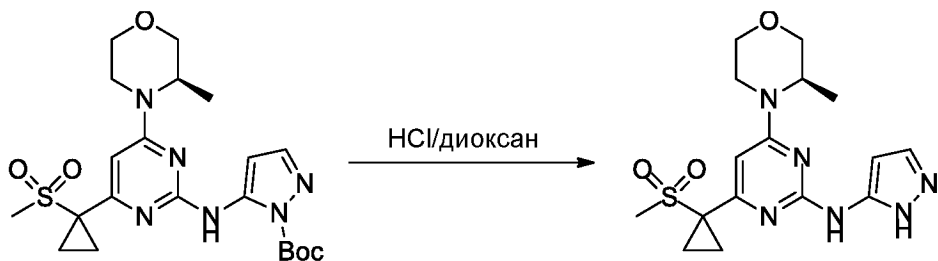
60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 81%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: *трет*-бутил-(R)-5-((4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (5-9)



В раствор (3R)-4-[2-хлор-6-(1-метансульфонилциклопропил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (200 мг; 0,60 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата (166 мг; 0,90 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг; 0,06 ммоль), Xant-Phos (34 мг; 0,06 ммоль) и Cs_2CO_3 (394 мг; 1,21 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:2 об./об.) с получением требуемого продукта (129 мг; выход: 44%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

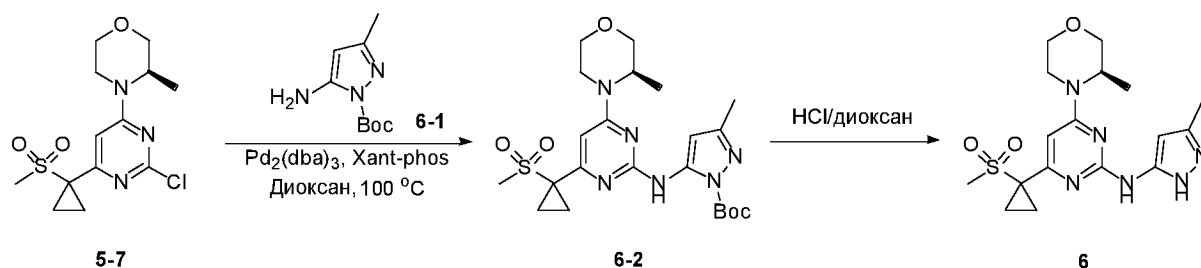
Стадия 7: (R)-4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (5)



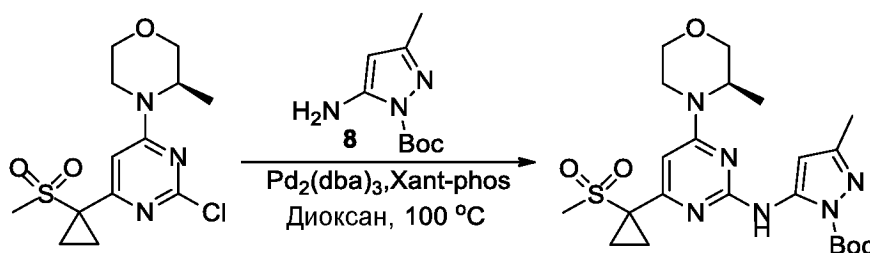
Смесь *трет*-бутил-5-[[4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил]амино}-1H-пиразол-1-карбоксилата (60 мг; 0,12 ммоль) в растворе HCl (4,0 М в диоксане; 3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что

взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 42%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 379 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.74 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.59 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 1.60 (t, J=5,7 Гц, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.21 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 6



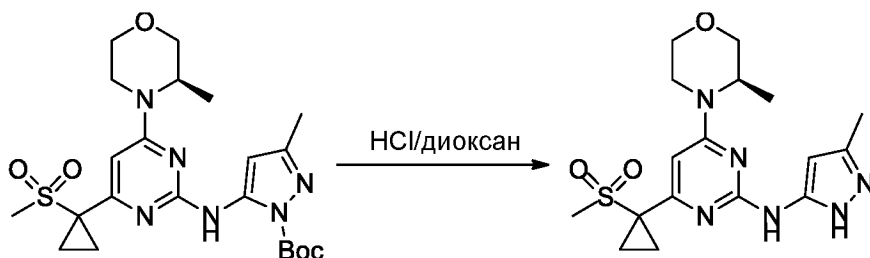
Стадия 1: *трет*-бутил-5-{[4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (6-2)



В раствор (3R)-4-[2-хлор-6-(1-метансульфонилциклопропил)пиримидин-4-ил] -3-метилморфолина (100 мг; 0,30 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H -пиразол-1-карбоксилата (89,2 мг; 0,45 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (196,4 мг; 0,60 ммоль), Xant-Phos (17,4 мг; 0,03 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (24,4 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере азота.

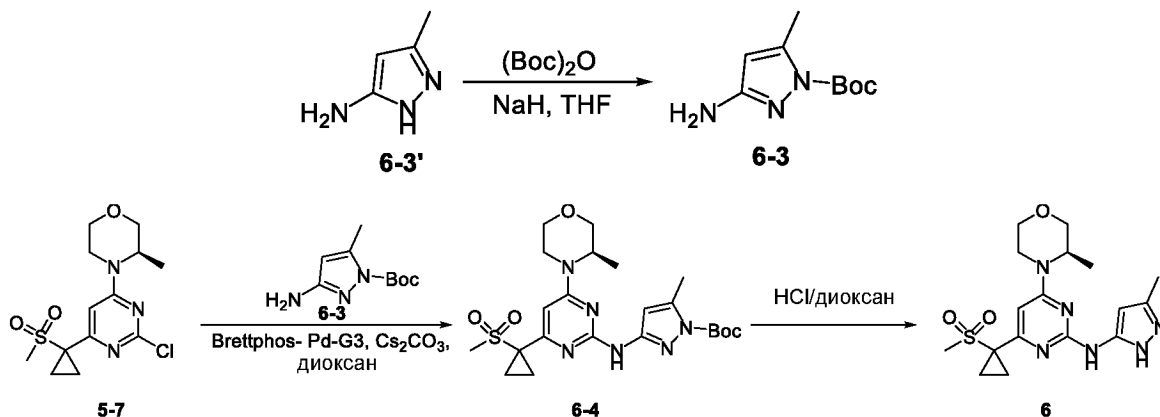
Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (130 мг; выход: 87%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 493 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(1-метансульфонилциклопропил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-амин (6)

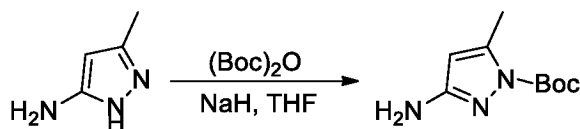


В раствор *трет*-бутил-5-{[4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3*R*)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил]амино}-3-метил-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (120 мг; 0,24 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95% MeCN в H₂O с 0,1% аммиака) с получением требуемого продукта (32,6 мг; выход: 34%). ЖХМС (ЭРИ) *m/z*: 393 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.02 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 3.93 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 3.73 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3.58 (dd, *J*=11,6, 2,9 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.20 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).

Соединение 6 может быть получено с использованием следующей схемы:



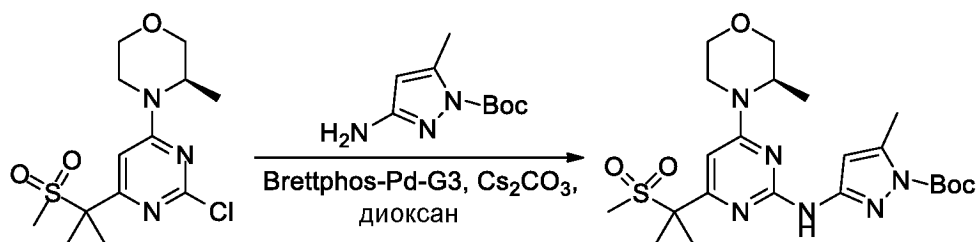
Стадия 1: *трет*-бутил-3-амино-5-метил-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (6-3)



В раствор 3-метил-1*H*-пиразол-5-амина (25 г; 257,41 ммоль) в THF (800 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60%; 10,81 г; 270,28 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут добавляли (Boc)₂O (58,99 г; 270,28 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ТСХ показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в насыщенный

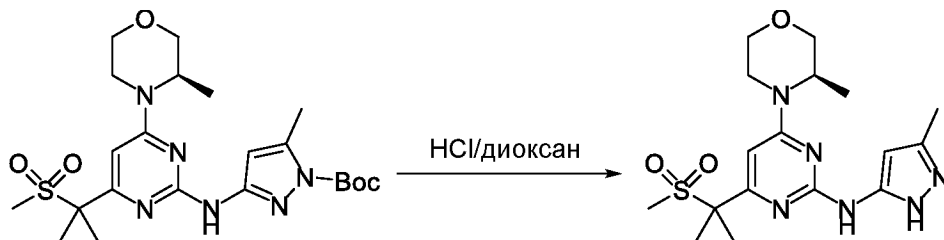
водный раствор NH_4Cl и дважды экстрагировали DCM (600 мл×2). Объединенный органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (19 г; выход: 37,42%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.59 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.44 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 1.62 (s, 9H).

Стадия 2: (R)-*трет*-бутил-5-метил-3-((4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (6-4)



В раствор (3R)-4-[2-хлор-6-(1-метансульфонилциклопропил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (15,0 г; 45,20 ммоль) и *трет*-бутил-3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (10,7 г; 54,24 ммоль) в диоксане (600 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (906 мг; 4,41 ммоль) и Cs_2CO_3 (29,45 г; 90,4 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли EA (1,0 л), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH 20:1 об./об.) с получением требуемого продукта (17 г; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

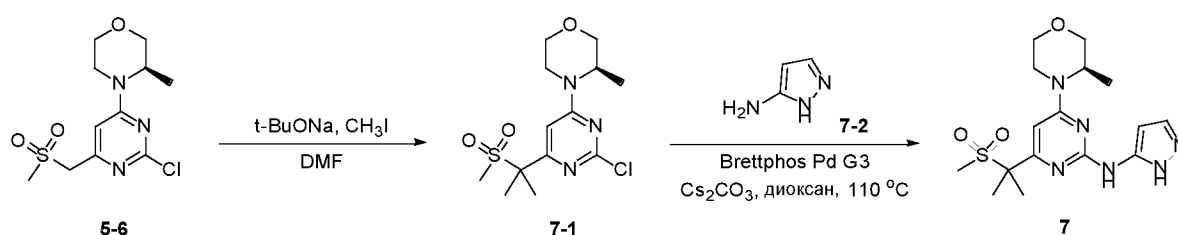
Стадия 3: (R)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-2-амин (6)



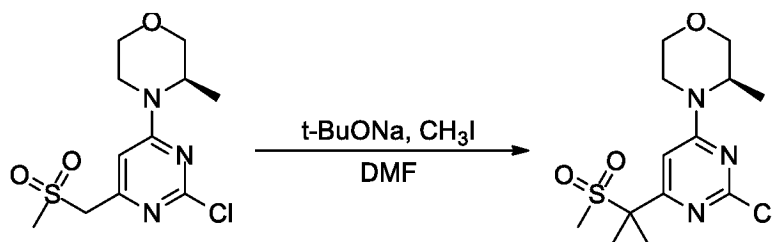
Смесь (R)-*трет*-бутил-5-метил-3-((4-(3-метилморфолино)-6-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилата (17,0 г; 34,51 ммоль) в растворе HCl (4,0 М в диоксане; 100,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, остаток разбавляли EA (200 мл) и насыщенным водным раствором

NaHCO₃ (200 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 г; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 393 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.23 (d, J=29,9 Гц, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.07-3.87 (m, 2H), 3.73 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.58 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.43 (td, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (td, J=12,9, 3,7 Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 7

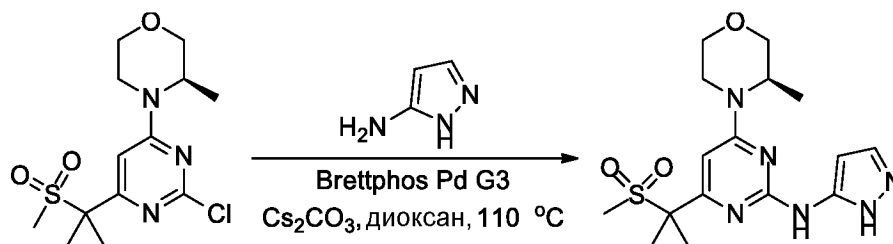


Стадия 1: (R)-4-(2-хлор-6-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин (7-1)



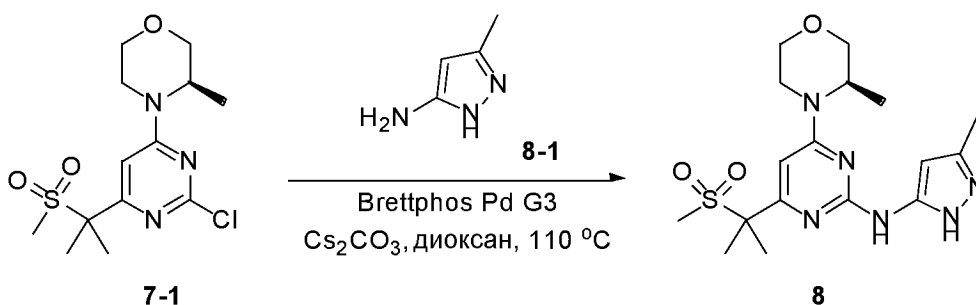
В раствор (3R)-4-[2-хлор-6-(метансульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (900 мг; 2,94 ммоль) и t-BuONa (849 мг; 8,82 ммоль) в безводном DMF (16 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор CH₃I (1,26 г; 8,85 ммоль) в безводном DMF (1 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (870 мг; выход: 88%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 334 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-4-(3-метилморфолино)-6-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (7)

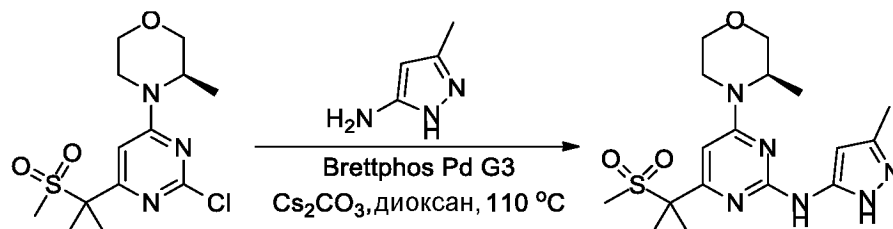


Смесь (3R)-4-[2-хлор-6-(2-метансульфонилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,30 ммоль), 1H-пиразол-5-амин (37 мг; 0,44 ммоль), BrettPhos Pd G3 (27 мг; 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (293 мг; 0,90 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (36,7 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.03 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 3.94 (dd, $J=11,4, 3,3$ Гц, 1H), 3.73 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.59 (dd, $J=11,5, 3,0$ Гц, 1H), 3.44 (dd, $J=11,8, 9,0$ Гц, 1H), 3.14 (td, $J=12,9, 3,7$ Гц, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 8



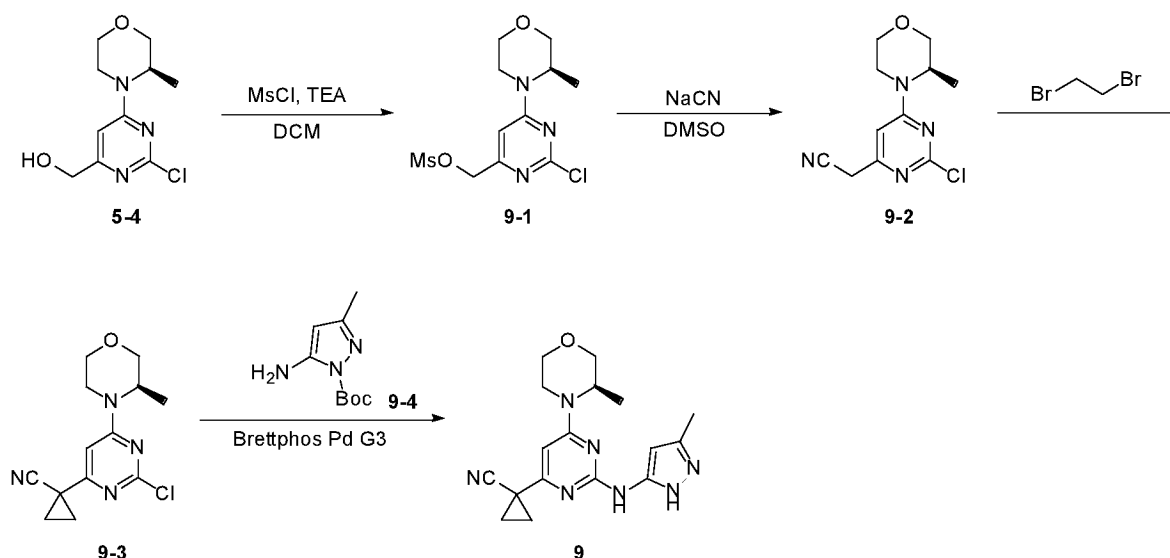
Стадия 1: (R)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфино)-6-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиримидин-2-амин (8)



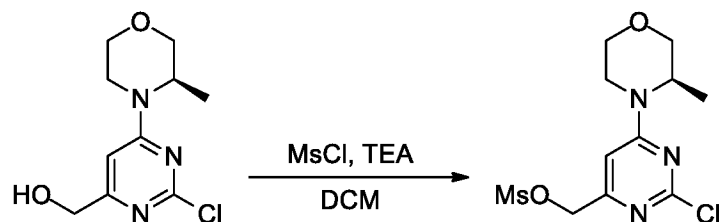
Смесь (3R)-4-[6-хлор-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (100 мг; 0,30 ммоль), 3-метил-1H-пиразол-5-амин (58 мг; 0,60 ммоль), BrettPhos Pd G3 (27 мг; 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (293 мг; 0,90 ммоль) в диоксане (4 мл)

перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (44,8 мг; выход: 37%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 395 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.02 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.73 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.59 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.44 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.13 (td, J=13,0, 3,7 Гц, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.19 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 9



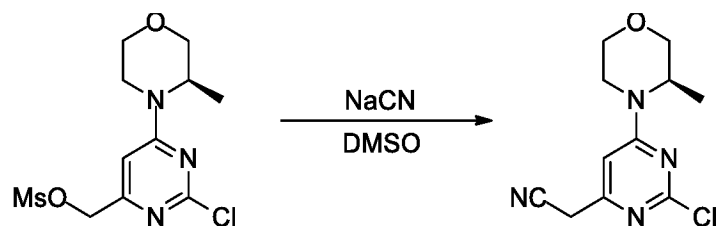
Стадия 1: (R)-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)метил-метансульфонат (9-1)



В раствор (R)-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)метанола (1 г; 4,10 ммоль) и TEA (623 мг; 6,15 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор MsCl (564 мг; 4,92 ммоль) в DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали

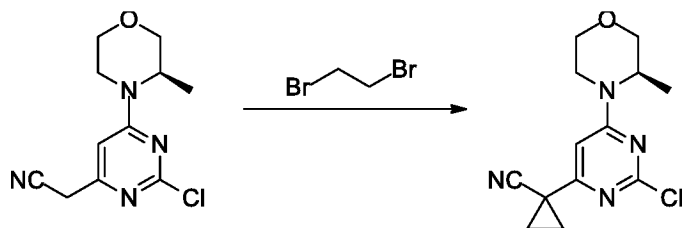
водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,06 мг; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)ацетонитрил (9-2)



В раствор NaCN (184 мг; 3,75 ммоль) в DMSO (20 мл) по каплям добавляли раствор (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)метилметансульфоната (1 г; 3,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали ледяной водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (300 мг; выход: 38%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

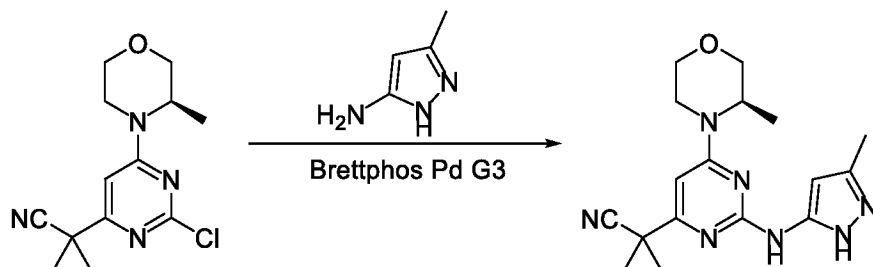
Стадия 3: (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-циклопропанкарбонитрил (9-3)



В раствор (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)ацетонитрила (100 мг; 0,40 ммоль), 1,2-дибромэтана (338 мг; 1,79 ммоль) и ТВАВ (32,2 мг; 0,1 ммоль) в 2-МеТНФ (15 мл) добавляли раствор КОН (1,57 г; 28,0 ммоль) в H_2O (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной

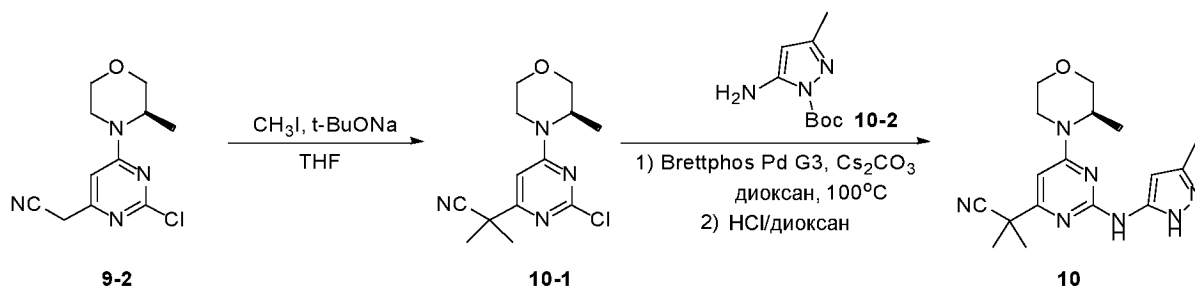
хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (50 мг; выход: 46%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 279 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (R)-1-(2-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбонитрил (9)

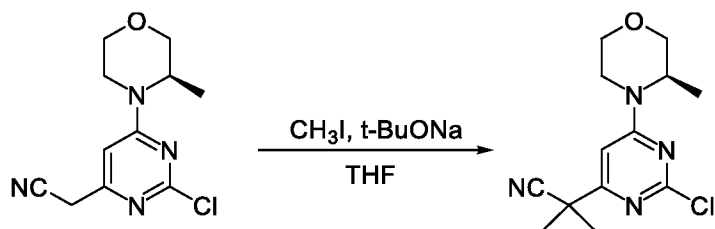


В раствор (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)циклопропанкарбонитрила (50 мг; 0,18 ммоль), 3-метил-1H-пиразол-5-амина (35 мг; 0,36 ммоль) и Cs_2CO_3 (117,3 мг; 0,36 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (16 мг; 0,018 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (8,2 мг; выход: 13%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 340 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.97 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=11,5, 2,9$ Гц, 1H), 3.47-3.39 (m, 4H), 3.13 (td, $J=12,9, 3,7$ Гц, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.70 (s, 4H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 10

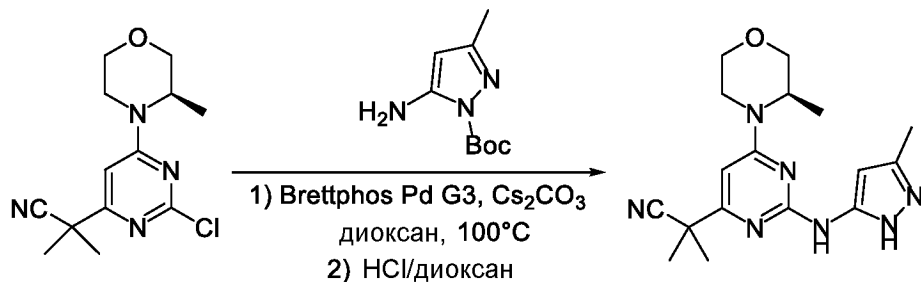


Стадия 1: (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанонитрил (10-1)



В раствор (R)-2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)метилметансульфоната (360 мг; 1,42 ммоль) и t-BuONa (274 мг; 2,85 ммоль) в безводном THF (15 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор CH₃I (605 мг; 4,26 ммоль) в безводном THF (1 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (300 мг; выход: 75%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 281 [M+H]⁺.

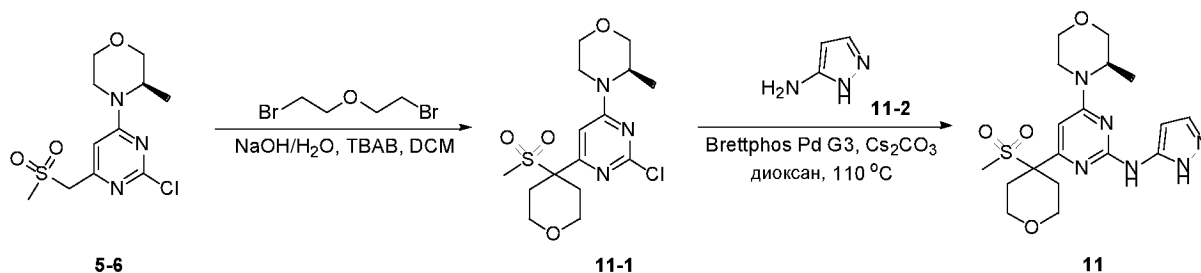
Стадия 2: (R)-2-метил-2-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)пропанонитрил (10)



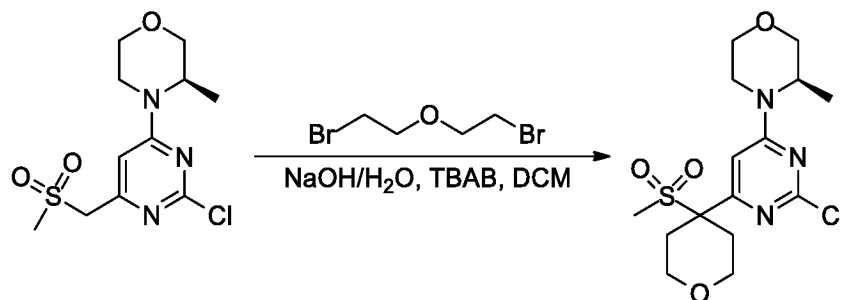
В раствор (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанонитрила (50 мг; 0,18 ммоль), *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (70 мг; 0,36 ммоль) и Cs₂CO₃ (174 мг; 0,53 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (16 мг; 0,018 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (4 мл), затем добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (8 мг; выход: 13%).

ЖХМС (ЭРИ): m/z 342 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.26 (d, $J=17,8$ Гц, 2H), 4.40 (dd, $J=13,5, 7,2$ Гц, 1H), 4.01 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3.93 (dd, $J=11,3, 3,3$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 11

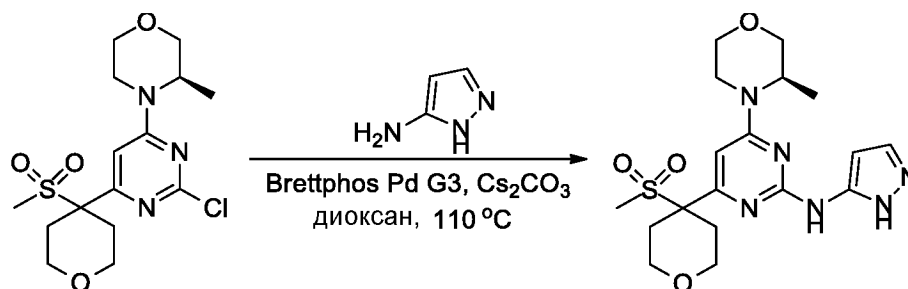


Стадия 1: (R)-4-(2-хлор-6-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин (11-1)



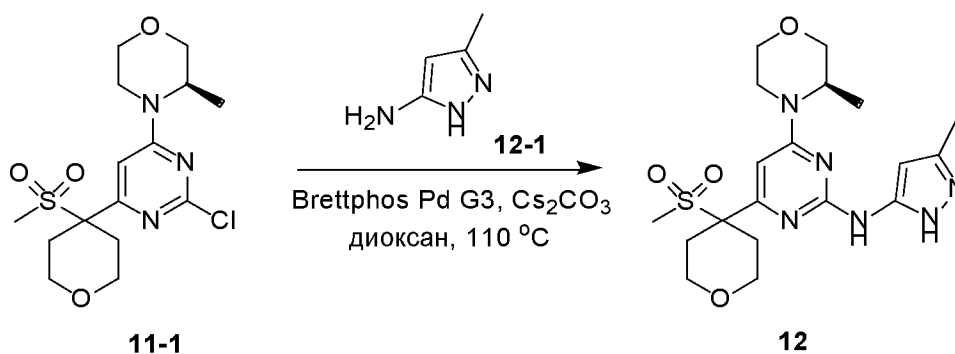
Смесь (3R)-4-[2-хлор-6-(метансульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (400 мг; 1,31 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокс)этана (905 мг; 3,93 ммоль), TBAB (42 мг; 0,13 ммоль) и NaOH (10,0 М в H_2O ; 1,31 мл; 13,1 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (147 мг; выход: 30%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 376 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R)-4-(3-метилморфолино)-6-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (11)

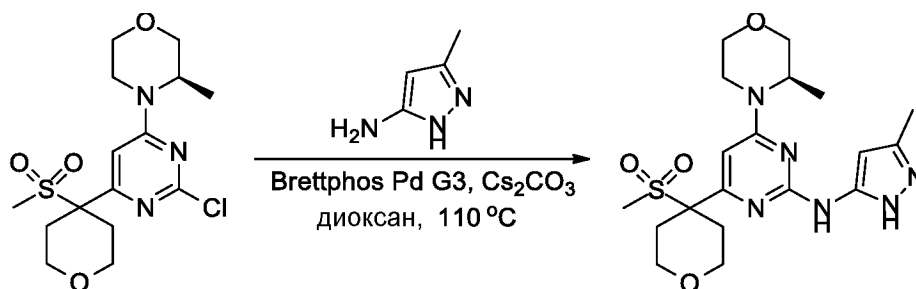


Смесь (3R)-4-[2-хлор-6-(4-метансульфонилоксан-4-ил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (70 мг; 0,19 ммоль), 1H-пиразол-5-амина (31 мг; 0,37 ммоль), BrettPhos Pd G3 (17 мг; 0,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (182 мг; 0,56 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (40 мг; выход: 50%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 423 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.41 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4.08 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J=16,0, 10,8, 4,0 Гц, 3H), 3.73 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3.61 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 3.46 (td, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3.17 (ddd, J=19,1, 16,3, 8,1 Гц, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.64 (d, J=13,1 Гц, 2H), 2.13 (t, J=11,8 Гц, 2H), 1.19 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 12

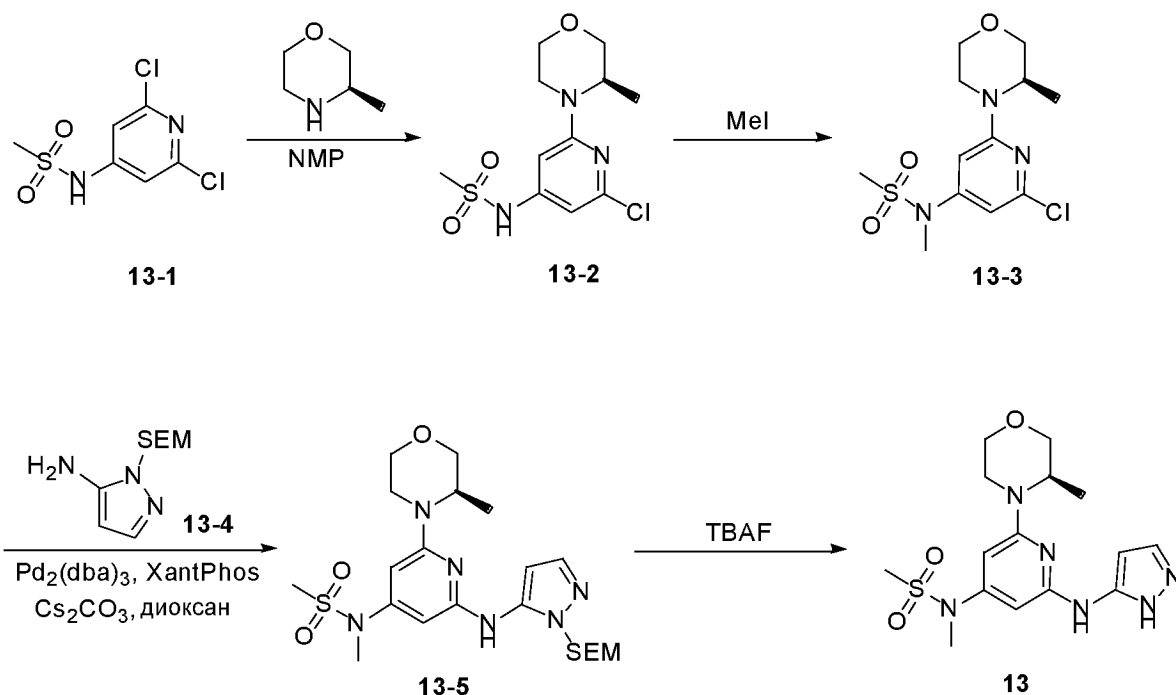


Стадия 1: (R)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-метилморфолино)-6-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2-амин (12)

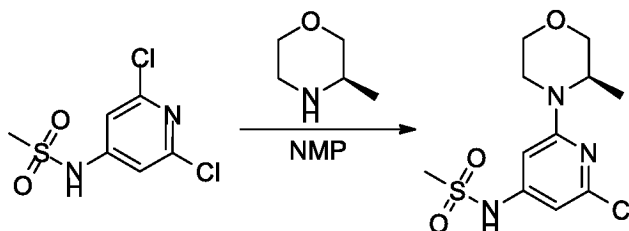


Смесь (3R)-4-[2-хлор-6-(4-метансульфонилоксан-4-ил)пиримидин-4-ил]-3-метилморфолина (70 мг; 0,18 ммоль), 3-метил-1Н-пиразол-5-амина (36 мг; 0,37 ммоль), BrettPhos Pd G3 (17 мг; 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (182 мг; 0,56 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (48 мг; выход: 61%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.08 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.61 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.46 (td, $J=11,9, 2,8$ Гц, 1H), 3.16 (ddd, $J=19,2, 16,3, 8,1$ Гц, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.63 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 2.24-2.02 (m, 5H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 13

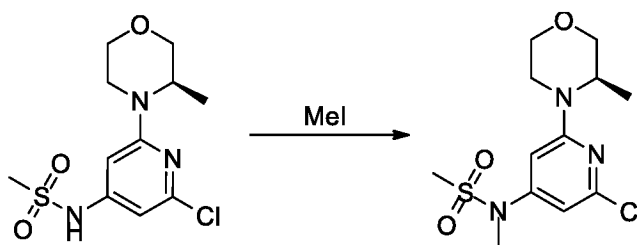


Стадия 1: (R)-N-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)-метансульфонамид (13-2)



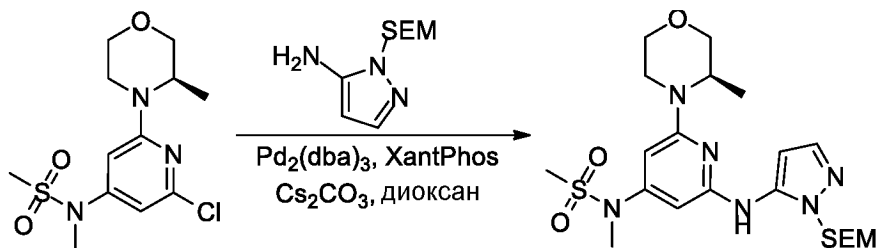
В раствор N-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)метансульфонамида (500 мг; 2,07 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (629 мг; 6,22 ммоль). Смесь перемешивали при 170°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли водой (60 мл) и трижды экстрагировали ЕА (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (425 мг; выход: 67,02%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 306 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-N-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)-N-метилметан-сульфонамид (13-3)



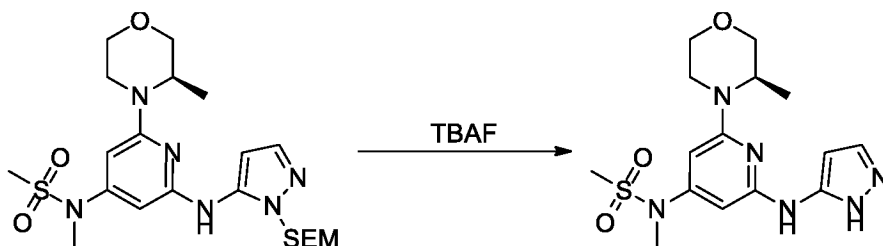
В смесь (R)-N-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)метансульфонамида (250 мг; 0,82 ммоль) and K₂CO₃ (339 мг; 2,45 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли MeI (174 мг; 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь выливали в H₂O (30 мл) и трижды экстрагировали ЕА (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (218 мг; выход: 83,4%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 320 [M+H]⁺.

Стадия 3: (R)-N-метил-N-(2-(3-метилморфолино)-6-((1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)метансульфонамид (13-5)



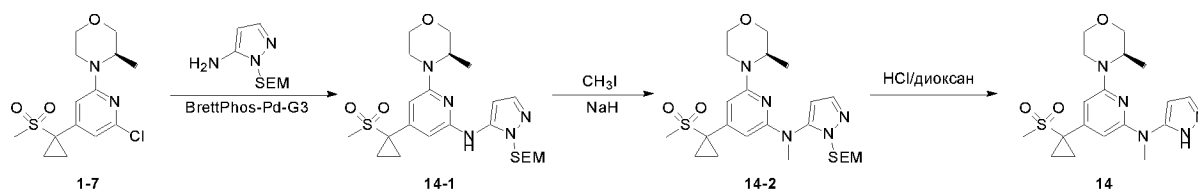
В раствор (R)-N-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)-N-метилметансульфонамида (100 мг; 0,31 ммоль), 1-([2-(триметилсилил)этокс]метил)- λ^2 -хлоранил)-1H-пиразол-5-амин (100 мг; 0,47 ммоль) и Cs₂CO₃ (306 мг; 0,94 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (29 мг; 0,031 ммоль) и XantPhos (36 мг; 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (118 мг; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 497 [M+H]⁺.

Стадия 4: (R)-N-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)-пиридин-4-ил)-N-метилметансульфонамид (13)

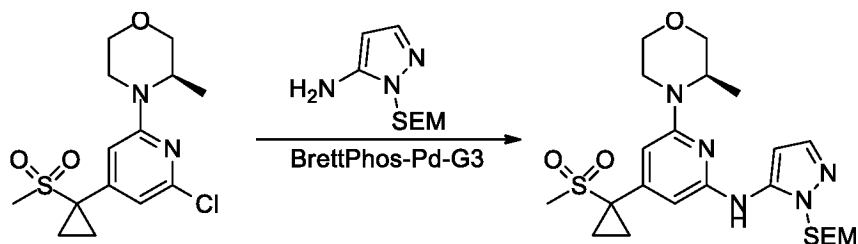


Смесь (R)-N-метил-N-(2-(3-метилморфолино)-6-((1-((2-(триметилсилил)этокс)-метил)-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)метансульфонамида (118 мг; 0,24 ммоль) в растворе TBAF (фторид тетрабутиламмония) (1 М в THF; 2 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли H₂O и трижды экстрагировали ЕА (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 23%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 367 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 7.53 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6.05 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.50-3.49 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.07 (dd, J=12,6, 3,7 Гц, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.13 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 14

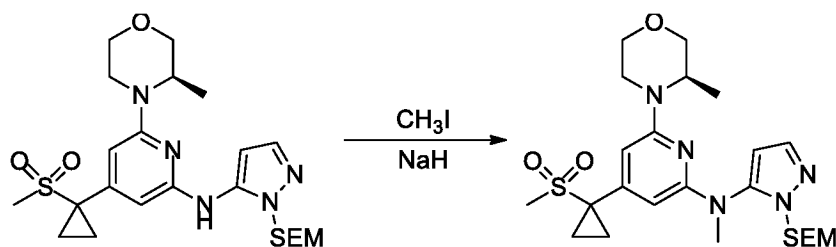


Стадия 1: (R)-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (14-1)



В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолина (356,0 мг; 1,08 ммоль) и 1-({[2-(триметилсилил)этокс]метил}- λ^2 -хлоранил)-1H-пиразол-5-амин (343,8 мг; 1,61 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98,5 мг; 0,11 ммоль), BrettPhos-Pd-G3 (13,7 мг; 0,015 ммоль) и Cs_2CO_3 (701,2 мг; 2,15 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (490 мг; выход: 89%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

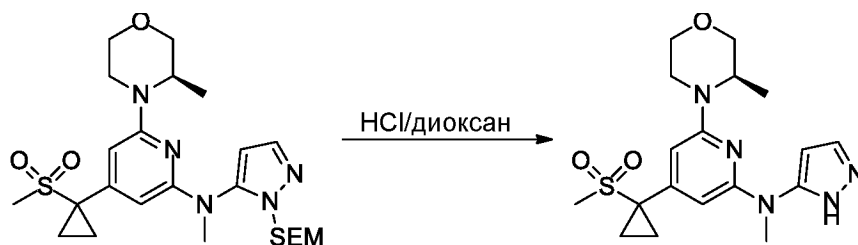
Стадия 2: (R)-N-метил-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (14-2)



В раствор (R)-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (200 мг; 0,39 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60%; 14,2 мг; 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор CH_3I

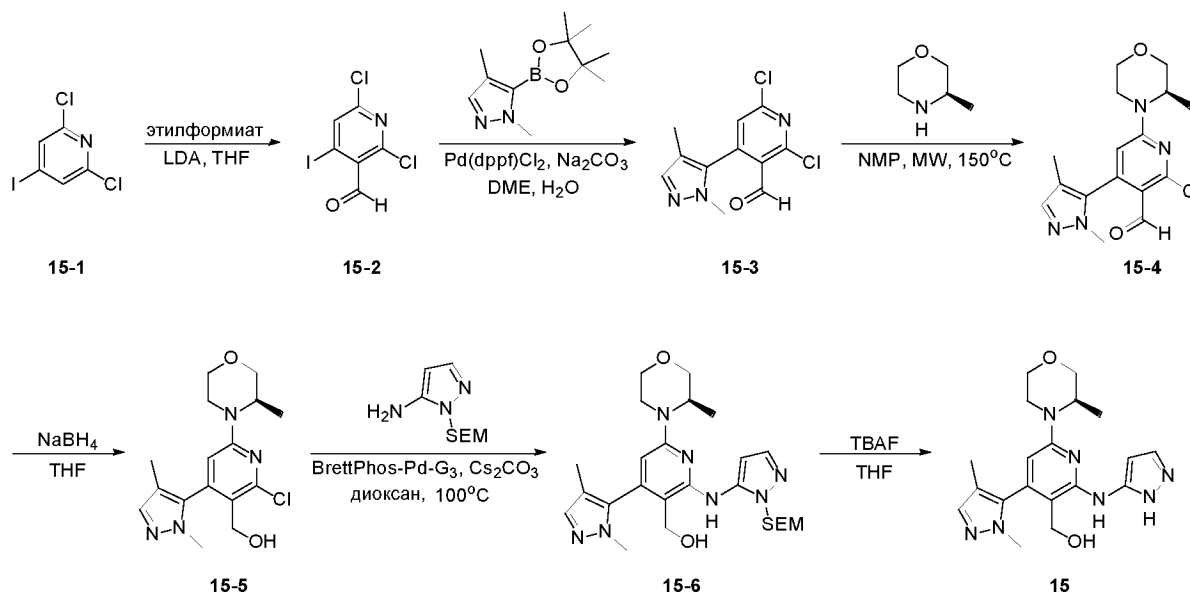
(84,0 мг; 0,59 ммоль) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ЕА (30 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH 50:1 об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 53%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-N-метил-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (14)



Смесь (R)-N-метил-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (110 мг; 0,21 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeCN в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (14 мг; выход: 17%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.21 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4.27 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3.97-3.80 (m, 3H), 3.72 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.62 (dd, J=11,3, 2,8 Гц, 2H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.05 (td, J=12,6, 3,6 Гц, 2H), 2.91 (s, 4H), 1.53 (dd, J=6,2, 4,1 Гц, 3H), 1.22 (t, J=5,1 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6,6 Гц, 4H).

Пример 15

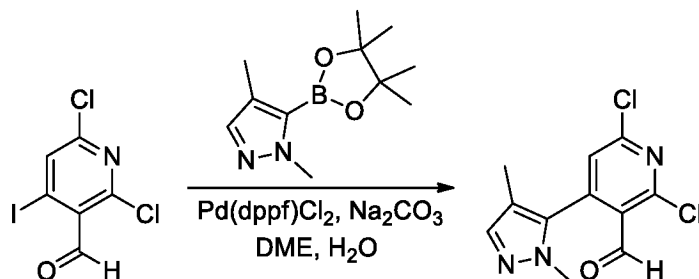


Стадия 1: 2,6-дихлор-4-йодникотинальдегид (15-2)



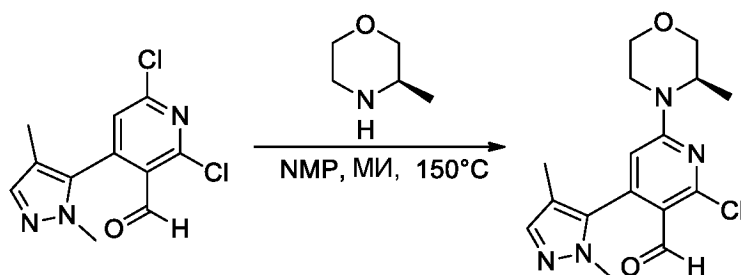
В раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридина (1 г; 3,65 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор LDA (диизопропиламид лития) (2 М в THF; 2,74 мл; 5,48 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа с последующим добавлением этилформиата (0,44 мл; 5,48 ммоль) в THF (1 мл) по каплям. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и дважды экстрагировали EA (40 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA 30:1 об./об.) с получением требуемого продукта (553 мг; выход: 50%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 302 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2,6-дихлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)никотинальдегид (15-3)



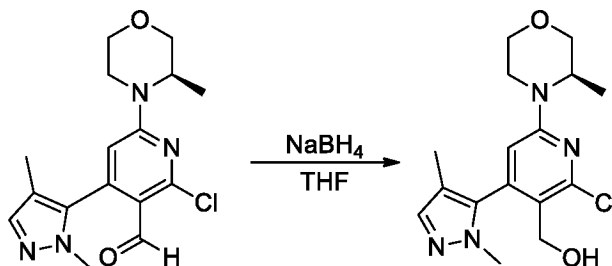
В раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридин-3-карбальдегида (1,5 г; 4,97 ммоль) и 1,4-диметил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,32 г; 5,96 ммоль) в DME (90 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (360 мг; 0,50 ммоль) и Na₂CO₃ (2,0 М в H₂O; 6 мл; 12,0 ммоль). Смесь дважды насыщали N₂, затем перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и дважды экстрагировали ЕА (100 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (548 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 270 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

Стадия 3: (R)-2-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)-никотинальдегид (15-4)



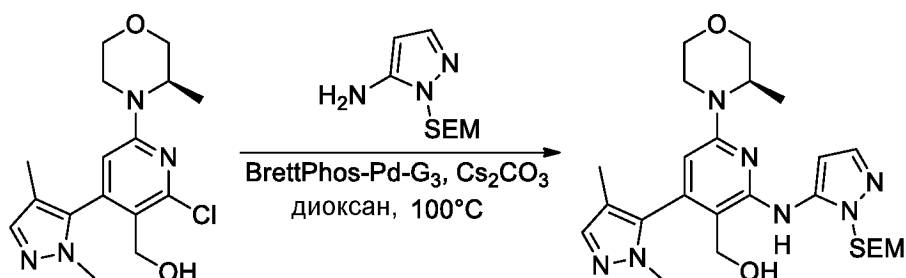
Раствор 2,6-дихлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбальдегида (330 мг; 1,22 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (185 мг; 1,83 ммоль) в NMP (14 мл) перемешивали при 130°C в течение 1 часа при микроволновом излучении (МИ). Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили H₂O (40 мл) и дважды экстрагировали ЕА (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (142 мг; выход: 35%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 335 [M+H]⁺.

Стадия 4: (R)-(2-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)-пиридин-3-ил)метанол (15-5)



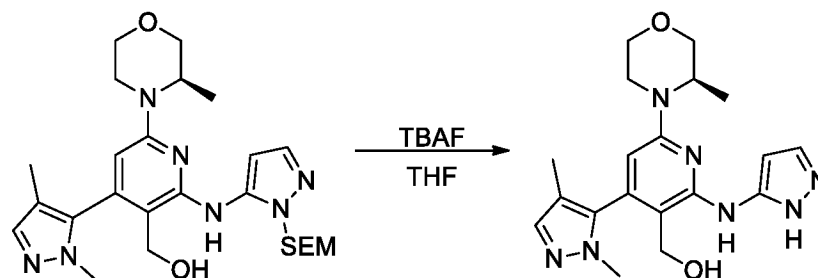
В раствор 2-хлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метил морфолин-4-ил]пиридин-3-карбальдегида (140 мг; 0,42 ммоль) в THF (4 мл) добавляли NaBH₄ (14 мг; 0,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили H₂O и дважды экстрагировали ЕА (40 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (140 мг; выход: 99%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 337 [M+H]⁺.

Стадия 5: (R)-(4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)-2-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-3-ил)метанол (15-6)



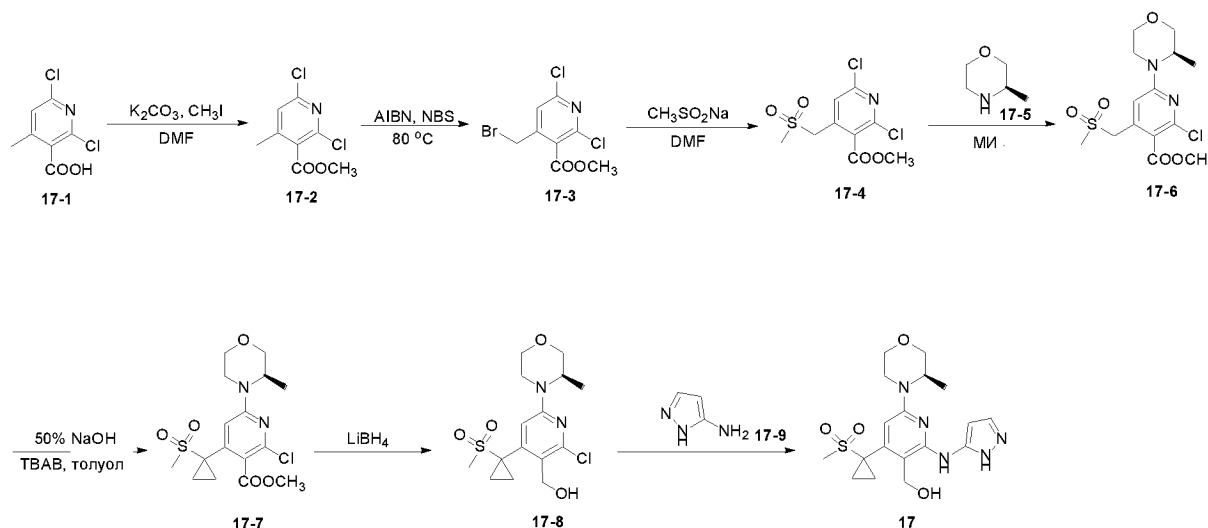
Смесь [2-хлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-ил]метанола (135 мг; 0,40 ммоль), 1-({[2-(триметилсилил)этокси]метил}-λ²-хлоранил)-1H-пиразол-5-амина (128 мг; 0,60 ммоль), BrettPhos-Pd-G3 (36 мг; 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (392 мг; 1,20 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (46 мг; выход: 22%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 514 [M+H]⁺.

Стадия 6: (R)-2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-3-ил)метанол (15)

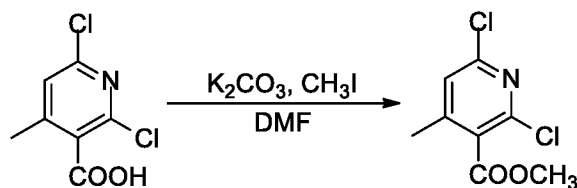


Смесь [4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2-{[1-({[2-(триметилсилил)этокси]метил}-λ²-хлоранил)-1H-пиразол-5-ил]амино}пиридин-3-ил]метанола (46 мг; 0,09 ммоль) в растворе TBAF (1,0 М в THF; 5 мл; 5,0 ммоль) перемешивали при 40°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95% ацетонитрила в H₂O с 0,1% аммиака) с получением требуемого продукта (13,2 мг; 38%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 384 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.72 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.64 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3.61 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3.58 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.14 (dd, J=6,6, 3,0 Гц, 3H).

Пример 16

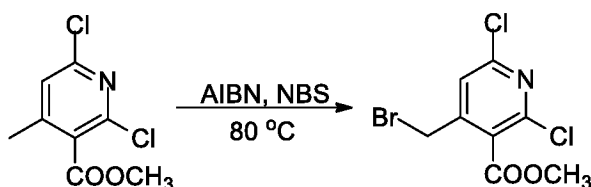


Стадия 1: метил-2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-карбоксилат (17-2)



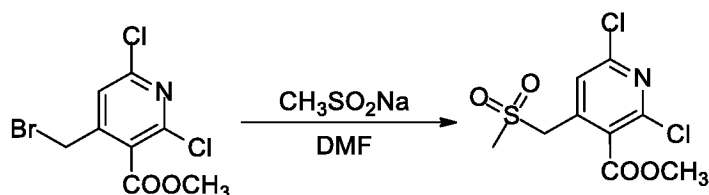
В раствор 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг; 2,43 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли CH_3I (0,3 мл; 4,85 ммоль) и K_2CO_3 (503 мг; 3,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (525 мг; выход: 98%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: метил-4-(бромметил)-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (17-3)



В раствор метил-2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-карбоксилата (1 г; 4,54 ммоль) в CCl_4 (40 мл) добавляли NBS (N-бромсукцинимид) (0,97 г; 5,45 ммоль) и AIBN (азобисизобутиронитрил) (74 мг; 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,04 г; выход: 76%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

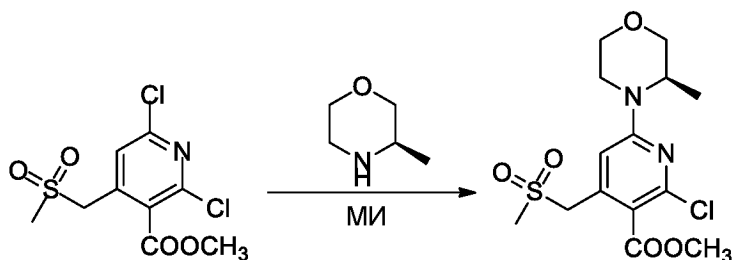
Стадия 3: метил-2,6-дихлор-4-(метансульфонилметил)пиридин-3-карбоксилат (17-4)



В раствор метил-4-(бромметил)-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (600 мг; 2,00 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли метансульфинат натрия (410 мг; 4,01 ммоль). Смесь

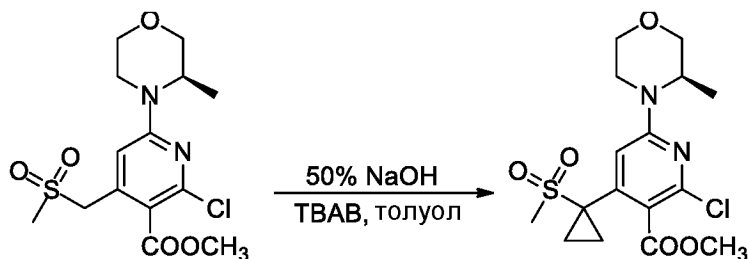
перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (510 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: метил-2-хлор-4-(метансульфонилметил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксилат (17-6)



В раствор метил-2,6-дихлор-4-(метансульфонилметил)пиридин-3-карбоксилата (300 мг; 1,01 ммоль) в NMP (9 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (204 мг; 2,01 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа при микроволновом излучении (МИ). Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 41%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

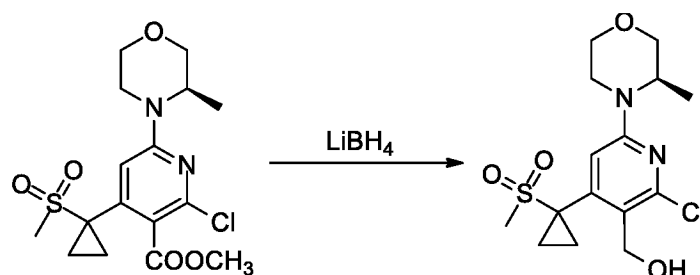
Стадия 5: метил-2-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксилат (17-7)



В раствор метил-2-хлор-4-(метансульфонилметил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксилата (150 мг; 0,41 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли ТВАВ (27 мг; 0,08 ммоль), 1,2-дибромэтан (233 мг; 1,24 ммоль) и водный раствор NaOH (10 М; 0,41 мл; 4,13 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь

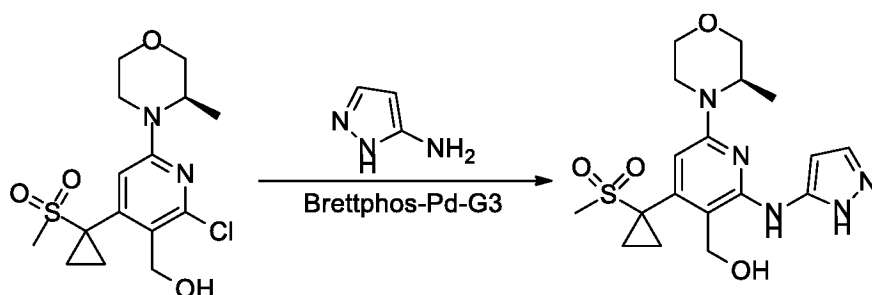
разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (100 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: [2-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-ил]метанол (17-8)



В раствор метил-2-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксилата (200 мг; 0,51 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LiBH_4 (2 М в THF; 1,03 мл; 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (150 мг; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

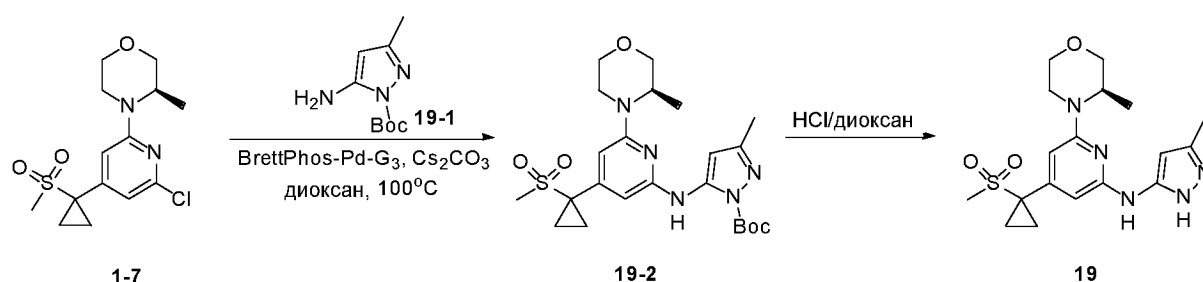
Стадия 7: (R)-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридин-3-ил)метанол (17)



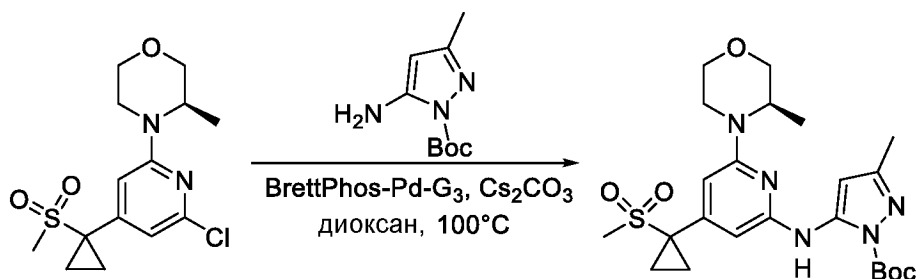
В раствор (R)-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридин-3-ил)метанола (50 мг; 0,14 ммоль) и 1H-пиразол-5-амин (23 мг; 0,28 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли Brettphos-Pd-G3 (12,5 мг; 0,014 ммоль) и Cs_2CO_3 (135 мг; 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную

смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (14 мг; выход: 24%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.52 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.89 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 4.35 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3.77 (dd, $J=25,7, 11,3$ Гц, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.08 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.49 (d, $J=28,1$ Гц, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.13 (dd, $J=18,8, 5,4$ Гц, 3H).

Пример 17

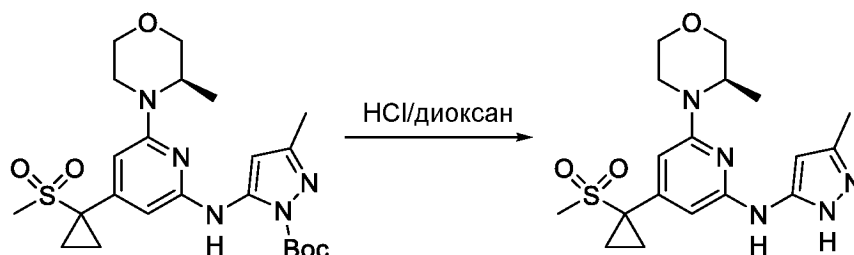


Стадия 1: *трет*-бутил-5-{[4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (19-2)



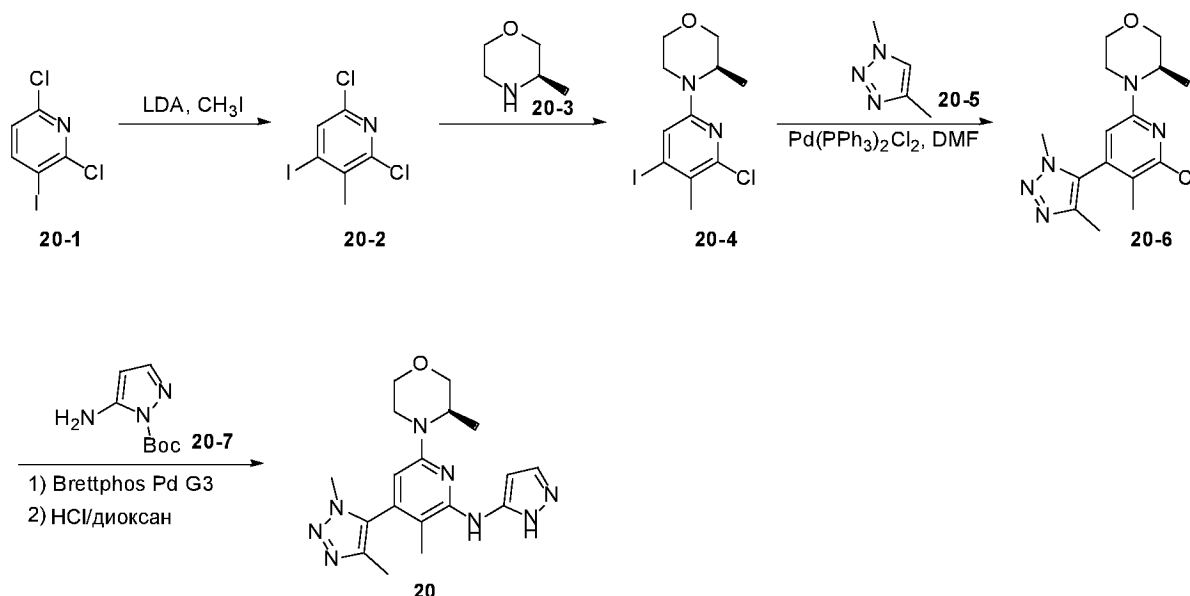
Смесь (3R)-4-[6-хлор-4-(1-метансульфонилциклопропил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (450 мг; 1,36 ммоль), *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (402 мг; 2,04 ммоль), BrettPhos-Pd-G3 (27 мг; 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,1 г; 3,40 ммоль) в диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (526 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 4-(1-метансульфонилциклопропил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-амин (19)

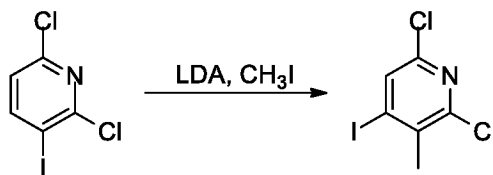


Смесь *трет*-бутил-5-{[4-(1-метансульфонилциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (526 мг; 1,07 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (213 мг; выход: 51%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 392 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.26 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 3.81 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3.72 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.61 (dd, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 3.47 (dd, J=11,6, 8,9 Гц, 1H), 3.04 (td, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.56 (dd, J=5,7, 3,9 Гц, 2H), 1.24 (dd, J=6,2, 4,7 Гц, 2H), 1.13 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 18

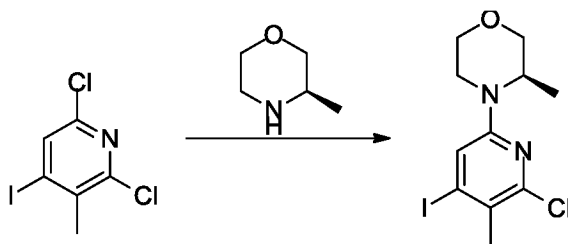


Стадия 1: 2,6-дихлор-4-йод-3-метилпиридин (20-2)



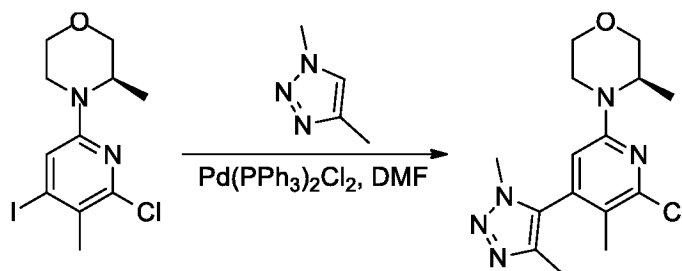
В раствор 2,6-дихлор-3-йодпиридина (2 г; 7,30 ммоль) в DMF (40 мл) при -60°C по каплям добавляли LDA (2 М в THF; 5,48 мл; 10,95 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли йодметан (0,68 мл; 10,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EA (50 мл). Органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,7 г; выход: 81%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-4-(6-хлор-4-йод-5-метилпиридин-2-ил)-3-метилморфолин (20-4)



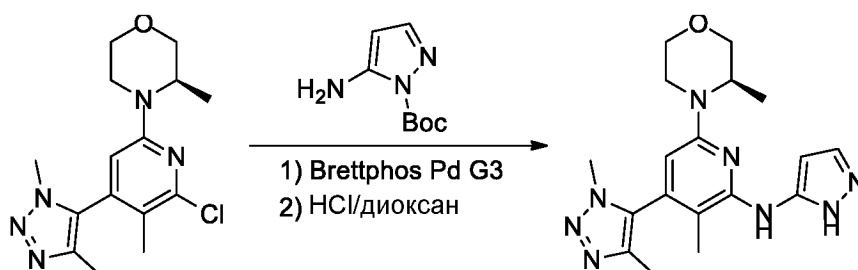
В раствор 2,6-дихлор-4-йод-3-метилпиридина (1,7 г; 5,90 ммоль) в NMP (17,0 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (1,79 г; 17,71 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,93 мл; 17,71 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли EA (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EA 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (750 мг; выход: 36%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-метилморфолин (20-6)



В раствор (R)-4-(6-хлор-4-йод-5-метилпиридин-2-ил)-3-метилморфолина (600 мг; 1,70 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли 1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол (182 мг; 1,87 ммоль), ацетат тетраметиламмония (272 мг; 2,04 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)-палладия(II) (132 мг; 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (400 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 322 [M+H]⁺.

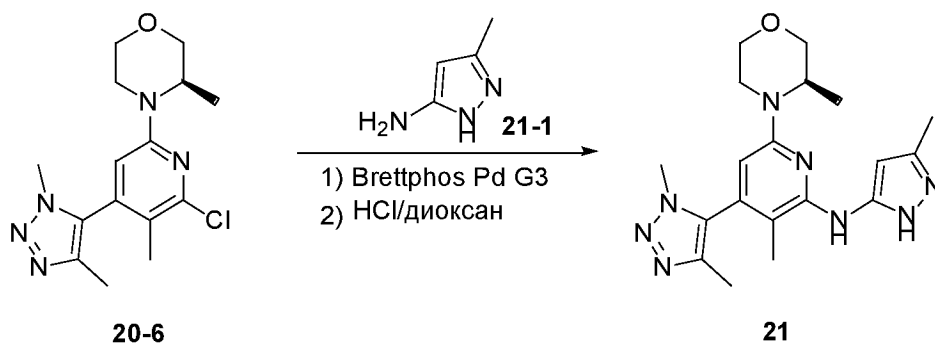
Стадия 4: (R)-4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-метил-6-(3-метилморфолино)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (20)



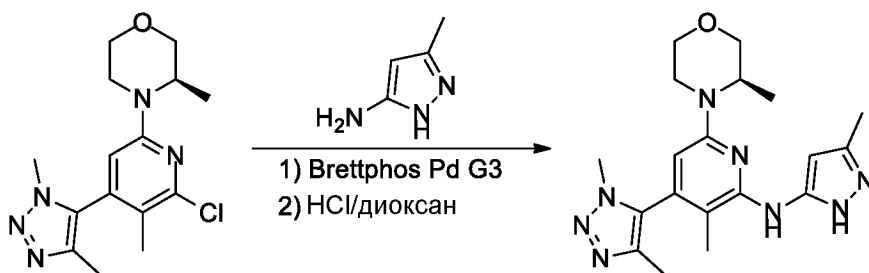
В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,31 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли *трет*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (85 мг; 0,47 ммоль), Cs₂CO₃ (203 мг; 0,62 ммоль) и BrettPhos-Pd-G3 (28 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (5 мл), затем добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 8,7%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 369

$[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, $J=11,2, 3,1$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.69 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3.61 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3.46 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3.02 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 1.11 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 19



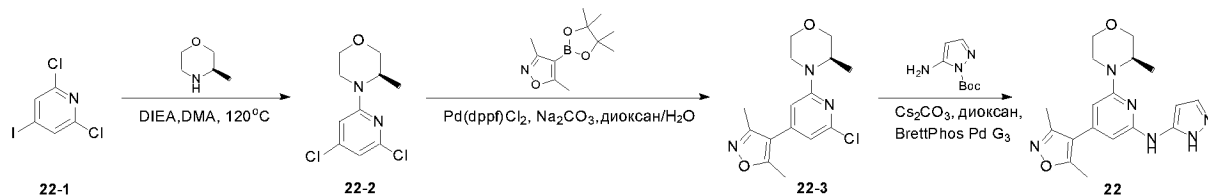
Стадия 1: (R)-4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3-метил-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-амин (21)



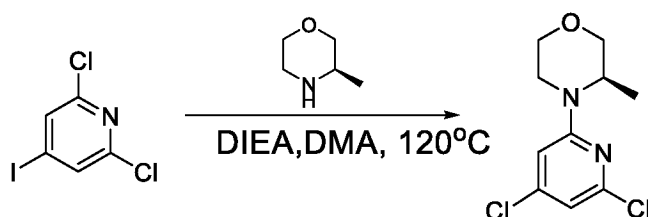
В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,31 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 3-метил-1H-пиразол-5-амин (45 мг; 0,47 ммоль), Cs_2CO_3 (203 мг; 0,62 ммоль) и BrettPhos-Pd-G3 (28 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (5 мл), затем добавляли раствор HCl (4 М в диоксане; 2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15 мг; выход: 12,6%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 383 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.91 (dd, $J=11,2, 3,1$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70 (d, $J=11,8$ Гц, 1H),

3.61 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 (d, $J=0,7$ Гц, 3H), 1.12 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 20

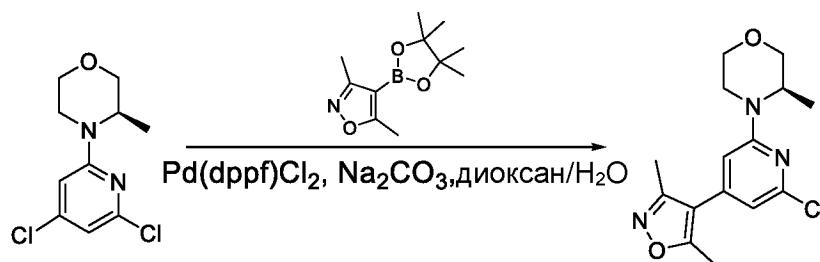


Стадия 1: (R)-4-(4,6-дихлорпиридин-2-ил)-3-метилморфолин (22-2)



В раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридина (800 мг; 2,92 ммоль) и (R)-3-метилморфолина (325 мг; 3,21 ммоль) в DMA (N,N-диметилацетамид) (8 мл) добавляли DIEA (диизопропилэтиламин) (755 мг; 5,84 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью PE/EtOAc (20:1, 8:1), с получением требуемого продукта (500 мг; выход: 68,9%).

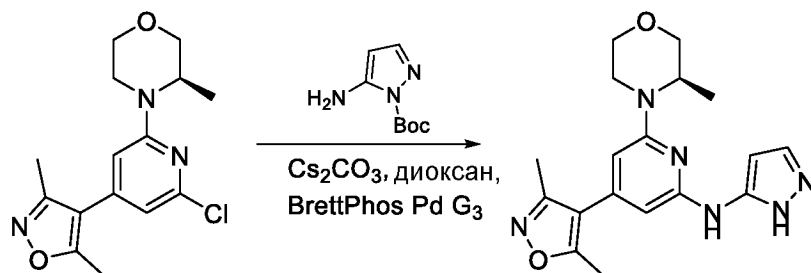
Стадия 2: (R)-4-(6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (22-3)



В раствор (R)-4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-метилморфолина (300 мг; 1,21 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (270,8 мг; 1,21 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (320 мг; 3,03 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (88 мг; 0,12 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили

над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью PE/EtOAc (3:1, 1:1), с получением требуемого продукта (320 мг; выход: 86,02%).

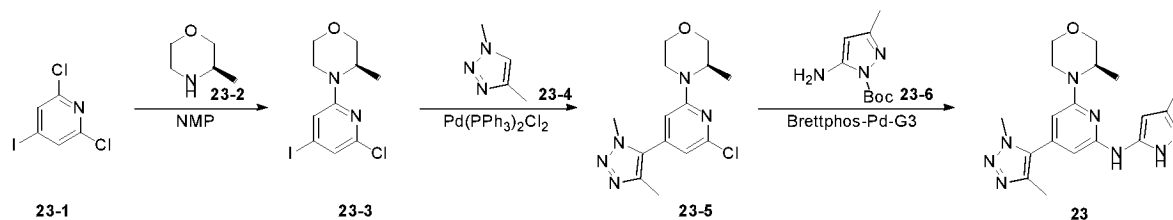
Стадия 3: (R)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-(3-метилморфолино)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (22)



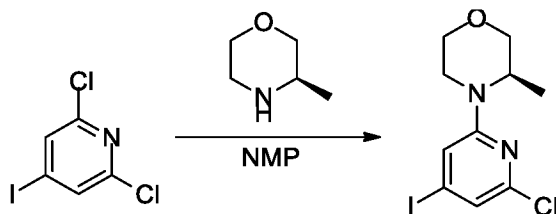
В (R)-4-(6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (150 мг; 0,49 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (108 мг; 0,59 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (400 мг; 1,23 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (45 мг; 0,049 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM/MeOH, 10/1) с получением требуемого продукта (20 мг; выход 11,49%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 355,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 12.03 (br s, 1H) 8.98 (br s, 1H) 7.55 (br s, 1H) 6.33-6.47 (m, 2 H) 5.99 (s, 1H) 4.30 (br d, $J=5,16$ Гц, 1H) 3.94 (br dd, $J=11,12$, 3,20 Гц, 1H) 3.84 (br d, $J=11,68$ Гц, 1H) 3.71-3.75 (m, 1H) 3.61-3.66 (m, 1H) 3.45-3.52 (m, 1H) 3.03-3.10 (m, 1H) 2.44 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.15 (d, $J=6,64$ Гц, 3 H).

Пример 21

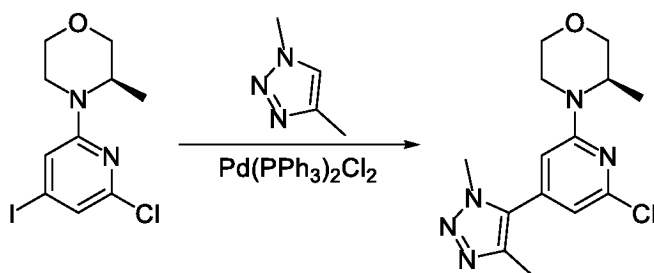


Стадия 1: (3R)-4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-метилморфолин (23-3)



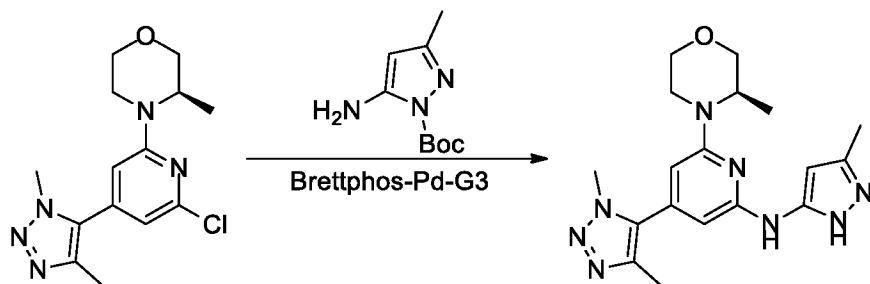
В раствор 2,6-дихлор-4-йодпиридина (500 мг; 1,83 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (554,1 мг; 5,48 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (250 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3R)-4-[6-хлор-4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолин (23-5)



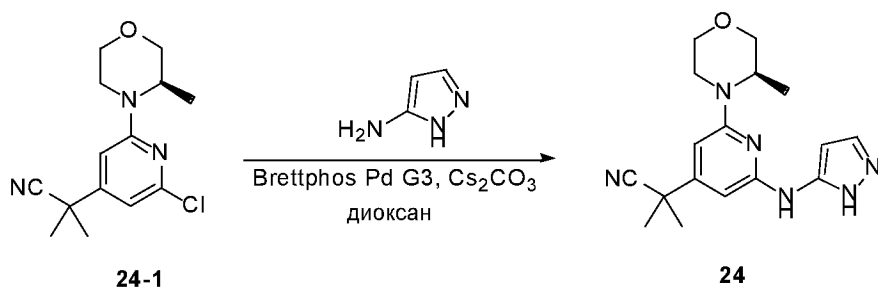
В раствор (3R)-4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-метилморфолина (300 мг; 0,88 ммоль) и 1,4-диметил-1H-1,2,3-триазола (103,3 мг; 1,06 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (62,2 мг; 0,09 ммоль) и ацетат тетраметиламмония (141,6 мг; 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (210 мг; выход: 77%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-амин (23)

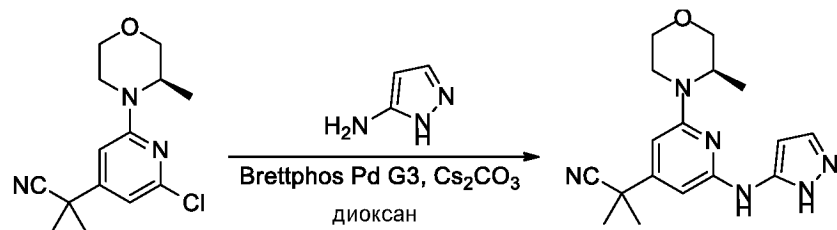


В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (90 мг; 0,29 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли *tert*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (86,51 мг; 0,439 ммоль), BrettPhos-Pd-G3 (26,5 мг; 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (190,5 мг; 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95% MeCN в H₂O с 0,1% аммиака) с получением требуемого продукта (35 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 369 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.07 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4.31 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (dd, J=14,1, 8,1 Гц, 2H), 3.72 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.63 (dd, J=11,2, 2,9 Гц, 1H), 3.48 (td, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3.07 (td, J=12,5, 3,5 Гц, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 22



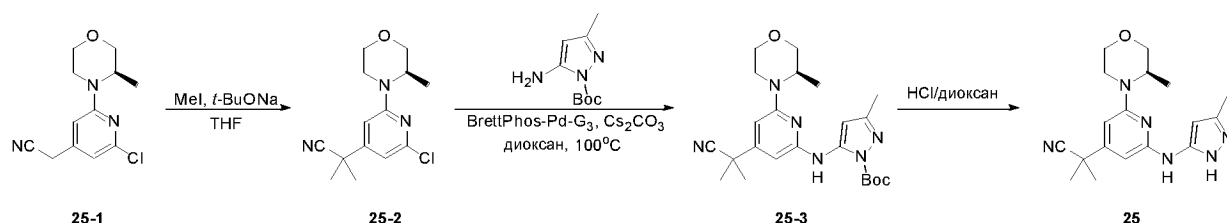
Стадия 1: (R)-2-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)-2-метилпропанонитрил (24)



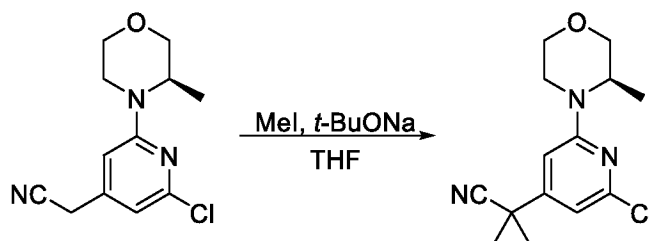
В раствор 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-2-метилпропанонитрила (60 мг; 0,21 ммоль) и 1H-пиразол-5-амин (35 мг; 0,42 ммоль) в

диоксане (3 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (19 мг; 0,21 ммоль) и Cs_2CO_3 (210 мг; 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (60 мг; выход: 85%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.53 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4.32 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 3.93 (dd, $J=11,2, 3,3$ Гц, 1H), 3.79 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3.73 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.62 (dd, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1H), 3.47 (td, $J=11,8, 3,0$ Гц, 1H), 3.06 (td, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.13 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 23

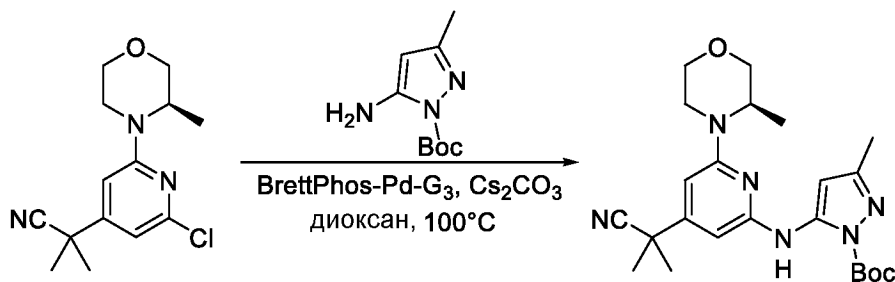


Стадия 1: 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-2-метилпропанонитрил (25-2)



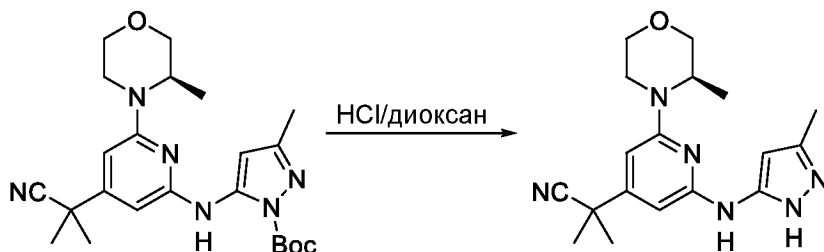
В раствор 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}ацетонитрила (173 мг; 0,69 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид натрия (198 мг; 2,06 ммоль) и йодметан (0,13 мл; 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (154 мг; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *трет*-бутил-5-{[4-(1-циано-1-метилэтил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (25-3)



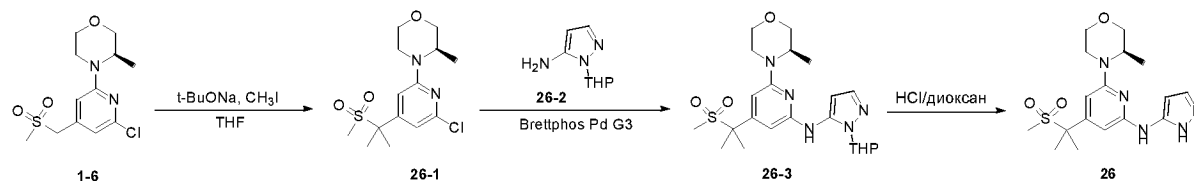
В раствор 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-2-метилпропанонитрила (154 мг; 0,55 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (163 мг; 0,83 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (50 мг; 0,06 ммоль) и Cs₂CO₃ (538 мг; 1,65 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (156 мг; выход: 64%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 441 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-метил-2-{2-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}пропанонитрил (25)

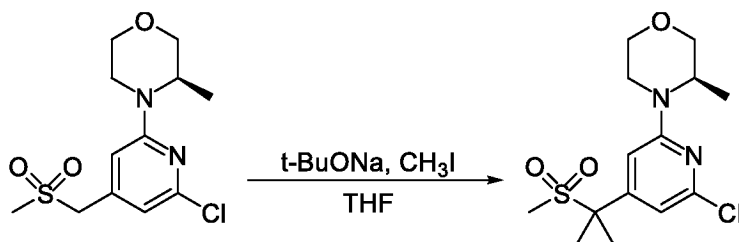


Смесь *трет*-бутил-5-{[4-(1-циано-1-метилэтил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (156 мг; 0,35 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (88,5 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 341 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.30 (dd, J=6,6, 1,9 Гц, 1H), 3.95 (dd, J=11,3, 3,4 Гц, 1H), 3.80 (dd, J=13,1, 2,0 Гц, 1H), 3.74 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.64 (dd, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 3.49 (td, J=11,8, 3,0 Гц, 1H), 3.11 (td, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.15 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 24

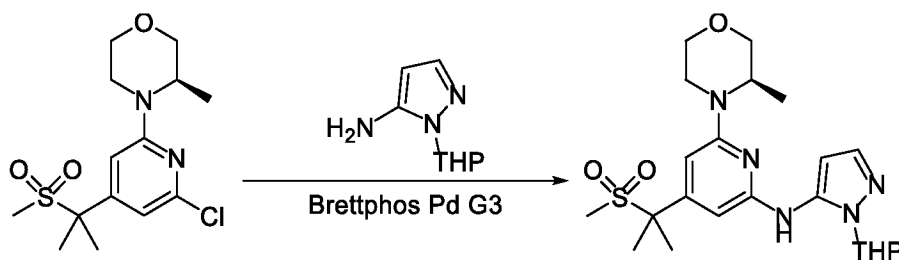


Стадия 1: (R)-4-(6-хлор-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (26-1)



В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(метансульфонилметил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (5,8 г; 19,03 ммоль) в THF (100 мл) добавляли CH_3I (4,7 мл; 76,11 ммоль) и $t\text{-BuONa}$ (7,31 г; 76,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ЕА (100 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (5,3 г; выход: 83,7%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

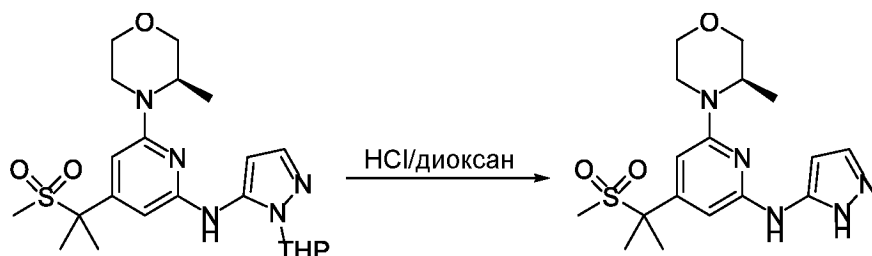
Стадия 2: 6-((R)-3-метилморфолино)-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (26-3)



В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (4,0 г; 12,02 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (3,0 г; 18,03 ммоль), Brettphos Pd G3 (1,09 г; 1,20 ммоль) и Cs_2CO_3 (11,8 г; 36,05 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

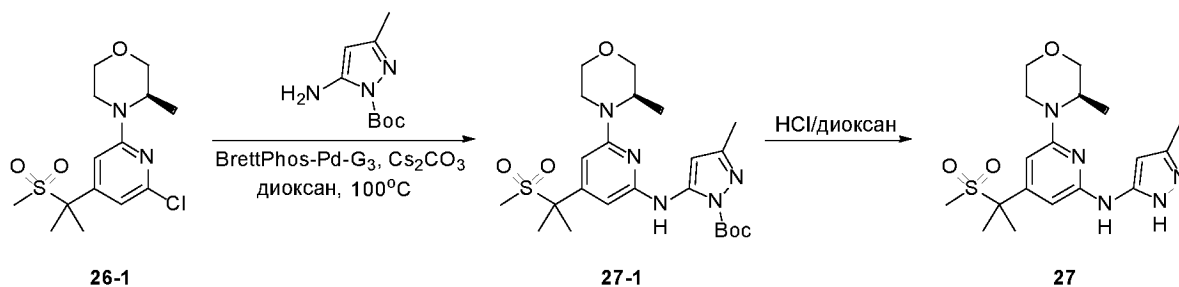
посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH 30:1 об./об.) с получением требуемого продукта (4,45 г; выход: 80%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 464 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (R)-6-(3-метилморфолино)-4-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (26)

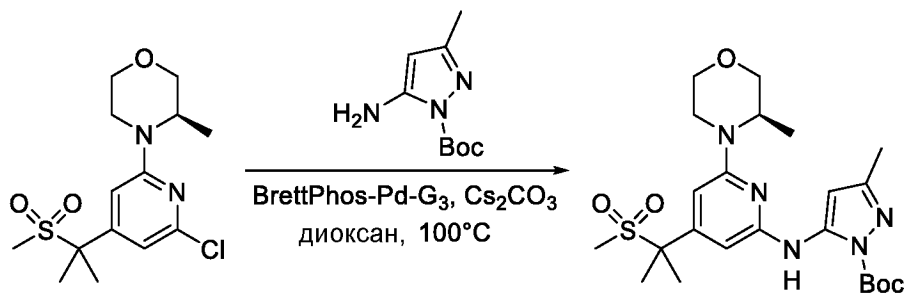


В раствор 4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-N-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-2-амина (4,45 г; 9,60 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли DCM (50 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (2,08 г; 57%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 380 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.27 (d, $J=60,7$ Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.28 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 3.94 (dd, $J=11,1, 3,2$ Гц, 1H), 3.76 (dd, $J=22,8, 11,2$ Гц, 2H), 3.63 (dd, $J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 3.48 (td, $J=11,7, 2,9$ Гц, 1H), 3.05 (td, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.12 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 25

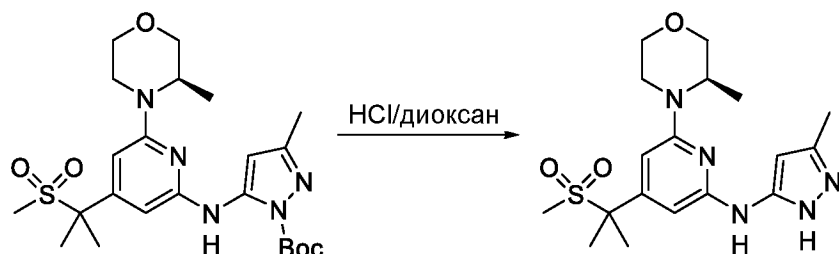


Стадия 1: трет-бутил-5-{[4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (27-1)



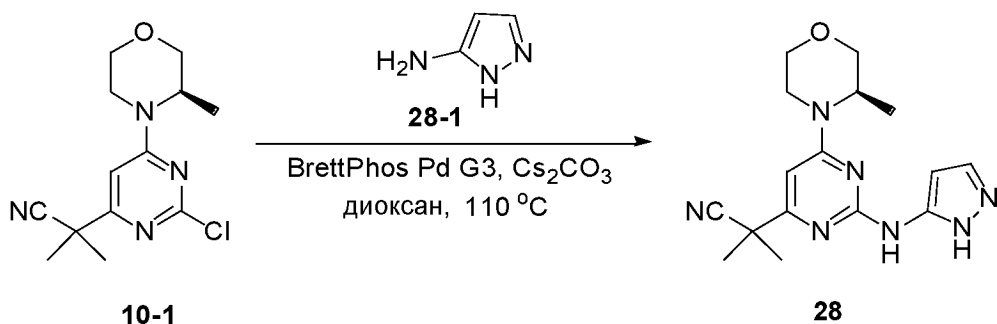
Смесь (3R)-4-[6-хлор-4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (580 мг; 1,74 ммоль), *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (516 мг; 2,61 ммоль), BrettPhos-Pd-G3 (157,9 мг; 0,17 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,42 г; 4,36 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (758 мг; выход: 88%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 494 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-амин (27)

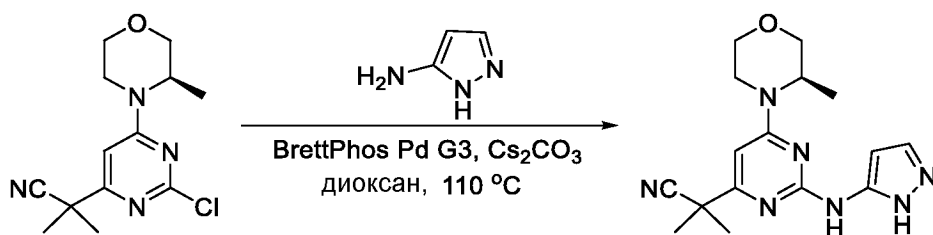


Смесь *трет*-бутил-5-{[4-(2-метансульфонилпропан-2-ил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (758 мг; 1,54 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 8 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (215 мг; выход: 35%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 394 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.27 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 3.79 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3.73 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.63 (dd, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 3.48 (td, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.04 (td, J=12,6, 3,7 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.12 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 26

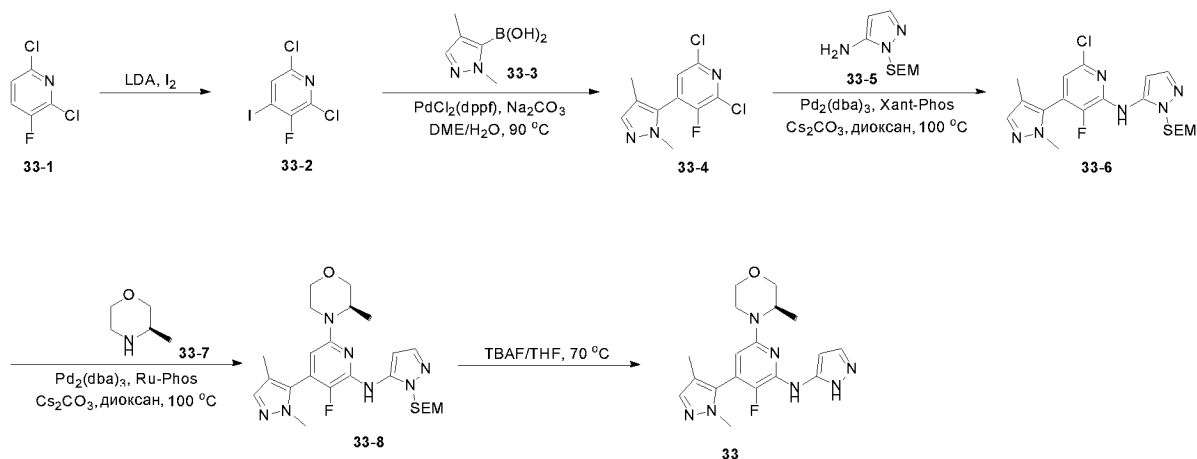


Стадия 1: (R)-2-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)-пиримидин-4-ил)-2-метилпропанонитрил (28)

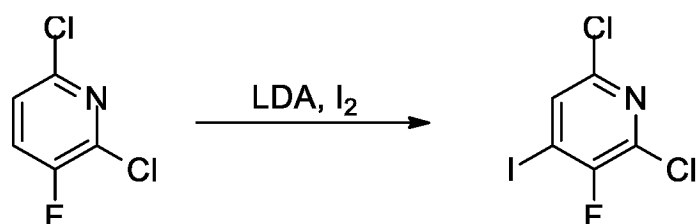


Смесь 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил}-2-метилпропанонитрила (100 мг; 0,35 ммоль), 1H-пиразол-5-амин (59 мг; 0,71 ммоль), BrettPhos Pd G3 (32 мг; 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (349 мг; 1,07 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (36 мг; выход: 31%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.01 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3.93 (dd, $J=11,3, 3,4$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=11,4, 3,0$ Гц, 1H), 3.43 (td, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 3.14 (td, $J=13,0, 3,8$ Гц, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 27

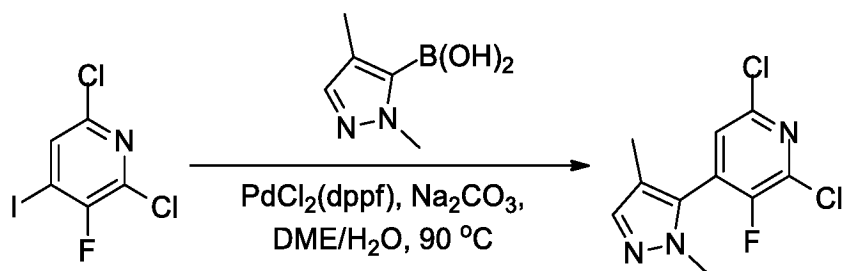


Стадия 1: 2,6-дихлор-3-фтор-4-йодпиридин (33-2)



В раствор 2,6-дихлор-3-фторпиридина (2,0 г; 12,05 ммоль) в безводном THF (30 мл) при -78°C по каплям добавляли LDA (2,0 М в THF; 6,6 мл; 13,2 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор I_2 (4,0 г; 15,74 ммоль) в безводном THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разбавляли ЕА (30 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ) с получением требуемого продукта (2,79 г; выход: 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.16 (d, $J=3,5$ Гц, 1H).

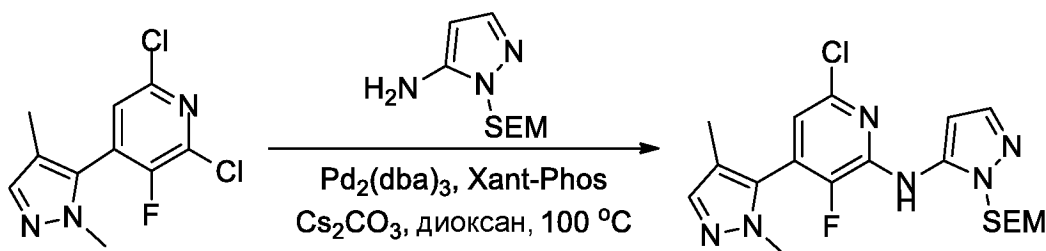
Стадия 2: 2,6-дихлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-фторпиридин (33-4)



Смесь 2,6-дихлор-3-фтор-4-йодпиридина (1,0 г; 3,42 ммоль), (1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (0,76 г; 3,43 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (251 мг; 0,34 ммоль) и

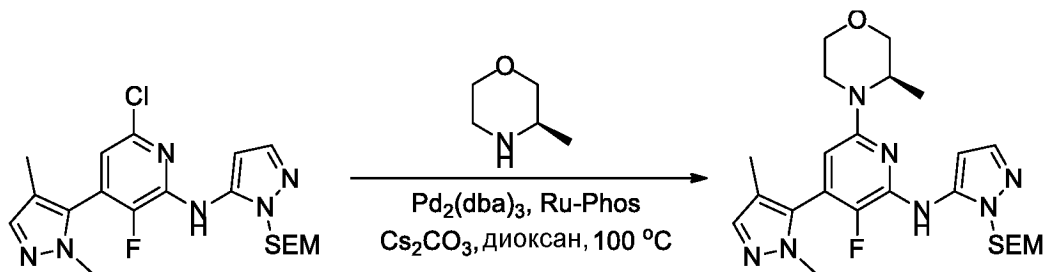
Na_2CO_3 (2,0 М в H_2O ; 3,4 мл) в DME (35 мл) перемешивали при 90°C в течение 15 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (744 мг; выход: 83%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 6-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-3-фтор-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (33-6)



Смесь 2,6-дихлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-3-фторпиридина (400 мг; 1,53 ммоль), 1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-пиразол-5-амин (329 мг; 1,54 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (141 мг; 0,15 ммоль), XantPhos (89 мг; 0,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,0 г; 3,06 ммоль) в диоксане (25 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (419 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (R)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-3-фтор-6-(3-метилморфолино)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (33-8)



Смесь 6-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-3-фтор-N-(1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (400 мг; 0,91 ммоль), (3R)-3-метилморфолина (278 мг; 2,74 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (168 мг; 0,18 ммоль), RuPhos (171 мг; 0,36 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,19 г; 3,65 ммоль) в диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в

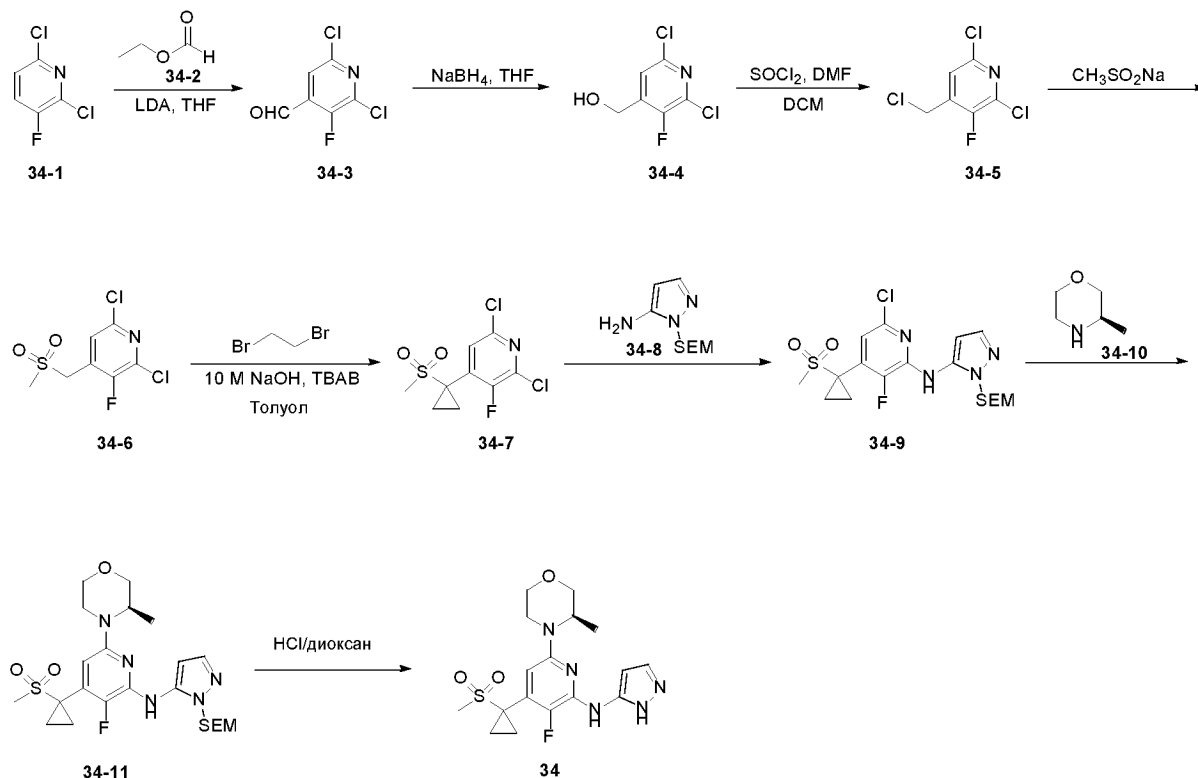
течение 6 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (437 мг; выход: 95%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 502 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (R)-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-фтор-6-(3-метилморфолино)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (33)

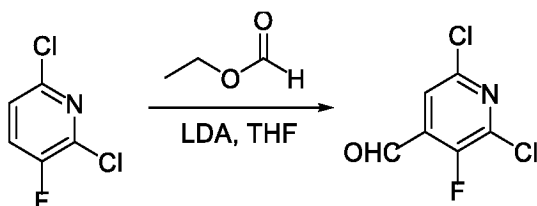


Смесь 4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-фтор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-N-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (417 мг; 0,83 ммоль) в растворе TBAF (1,0 М в THF; 8 мл; 8 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой (20 мл×2) и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением коричневого твердого вещества (252 мг), которое дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% $HCOOH$) с получением требуемого продукта (66,9 мг; выход: 21%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 372 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.20 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 5H), 3.63 (dd, $J=11,2, 2,7$ Гц, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.05 (td, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.13 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 28

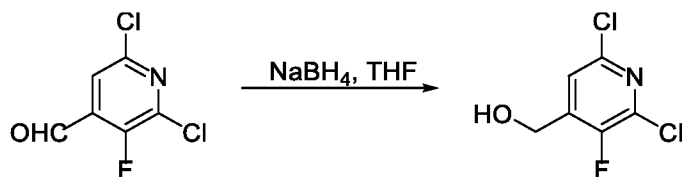


Стадия 1: 2,6-дихлор-3-фторпирозиниальдегид (34-3)



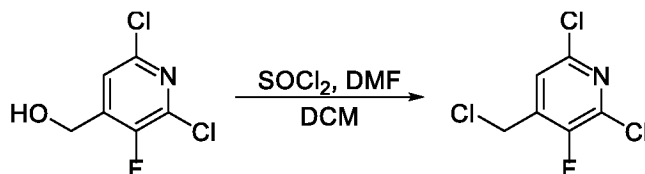
В раствор 2,6-дихлор-3-фторпиридина (3 г; 18,07 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C по каплям добавляли LDA (2,5 М в THF; 9,4 мл; 23,50 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор этилформиата (2,2 мл; 27,11 ммоль) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ЕА (50 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,7 г; выход: 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 7.91 (d, $J=4,0$ Гц, 1H).

Стадия 2: (2,6-дихлор-3-фторпиридин-4-ил)метанол (34-4)



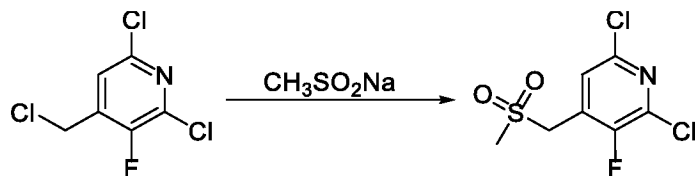
В раствор 2,6-дихлор-3-фторизоникотинальдегида (1,7 г; 8,76 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C порциями добавляли NaBH₄ (590 мг; 17,53 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EA (40 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,62 г; выход: 95%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 196 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2,6-дихлор-4-(хлорметил)-3-фторпирин (34-5)



В раствор (2,6-дихлор-3-фторпирин-4-ил)метанола (1,6 г; 8,16 ммоль) и DMF (0,05 мл; 0,68 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C по каплям добавляли SOCl₂ (1,2 мл; 16,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь концентрировали с получением требуемого продукта (1,7 г; выход: 97%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 214 [M+H]⁺.

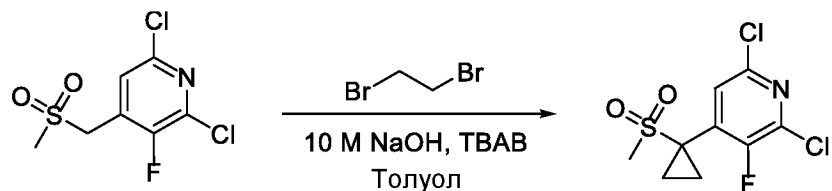
Стадия 4: 2,6-дихлор-3-фтор-4-((метилсульфонил)метил)пирин (34-6)



В раствор 2,6-дихлор-4-(хлорметил)-3-фторпирин (1,7 г; 7,93 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C порциями добавляли CH₃SO₂Na (1,21 г; 11,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь вливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха.

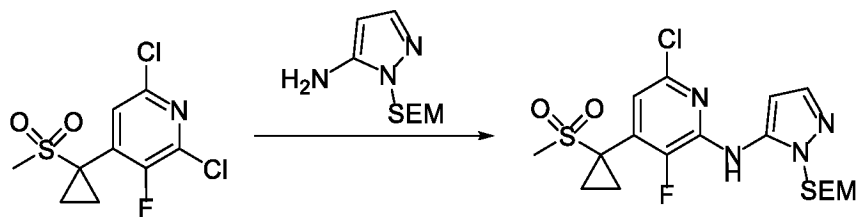
Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,76 г; выход: 86%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 258 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2,6-дихлор-3-фтор-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридин (34-7)



В раствор 2,6-дихлор-3-фтор-4-((метилсульфонил)метил)пиридина (1,76 г; 6,82 ммоль), 1,2-дибромэтана (1,5 мл; 17,05 ммоль) и TBAB (440 мг; 1,36 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли NaOH (10 М в H_2O ; 6,82 мл; 68,19 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,6 г; выход: 83%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 284 $[M+H]^+$.

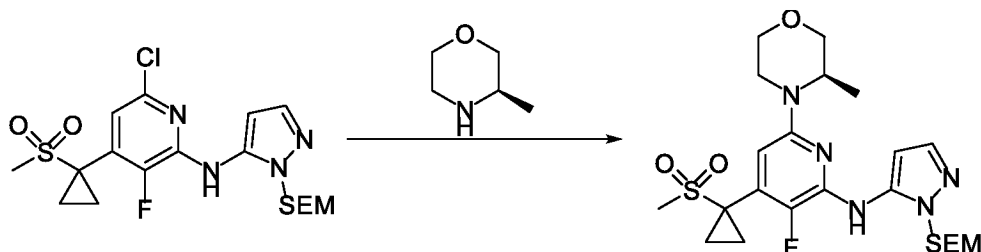
Стадия 6: 6-хлор-3-фтор-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (34-9)



В раствор 2,6-дихлор-3-фтор-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)пиридина (600 мг; 2,11 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-амин (450 мг; 2,11 ммоль), XantPhos (244 мг; 0,42 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (193 мг; 0,21 ммоль) и CS_2CO_3 (1,38 г; 4,22 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1

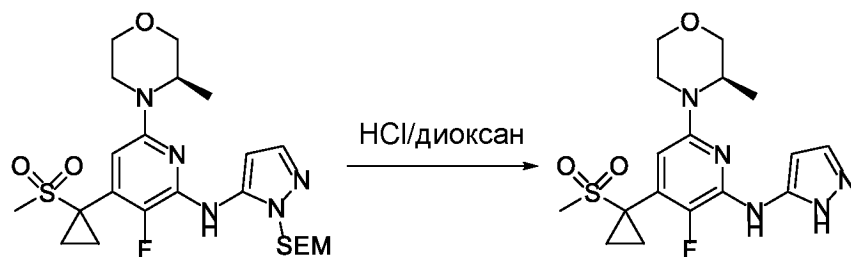
об./об.) с получением требуемого продукта (715 мг; выход: 73,5%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 461 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (R)-3-фтор-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (34-11)



В раствор 6-хлор-3-фтор-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (640 мг; 1,39 ммоль), (3R)-3-метилморфолина (281 мг; 2,78 ммоль) и RuPhos (130 мг; 0,28 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (127 мг; 0,14 ммоль) и CS_2CO_3 (1,36 г; 4,16 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH 50:1 об./об.) с получением требуемого продукта (450 мг; выход: 62%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 527 $[M+H]^+$.

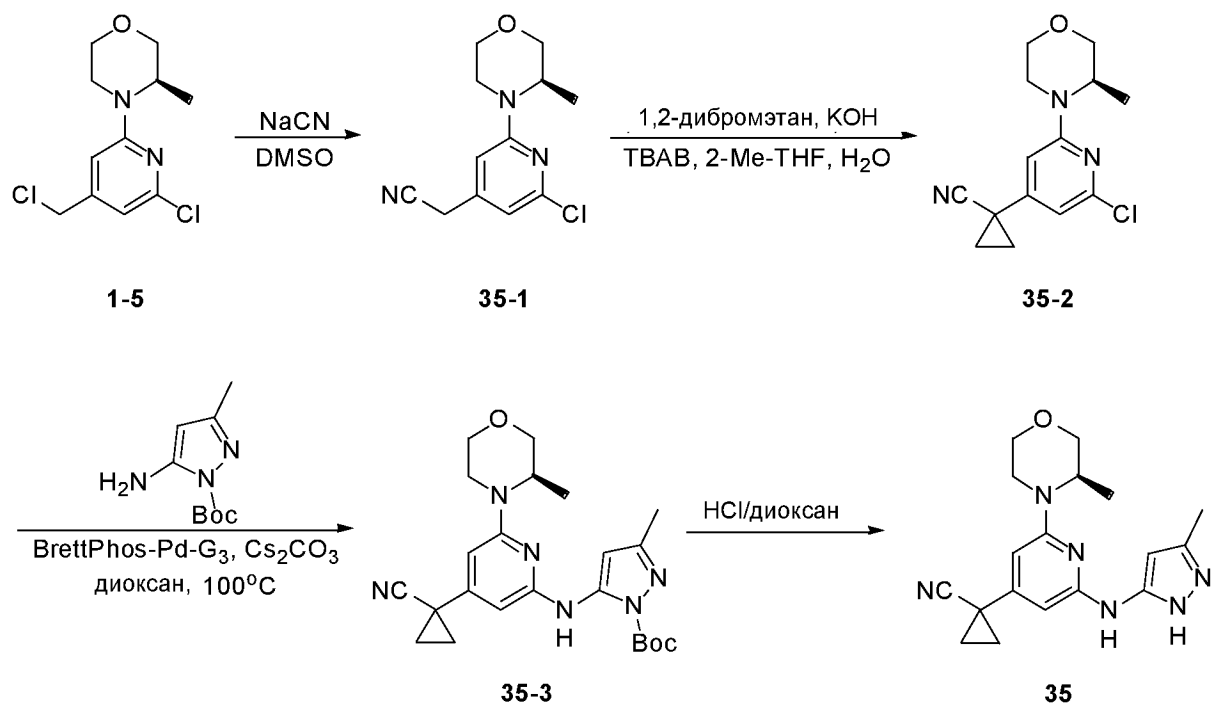
Стадия 8: (R)-3-фтор-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)-циклопропил)-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (34)



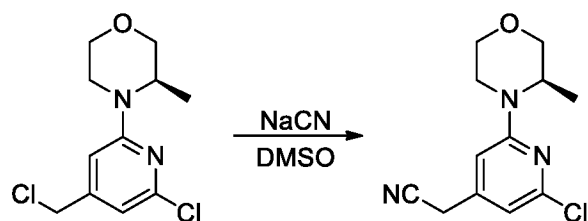
Смесь (R)-3-фтор-6-(3-метилморфолино)-4-(1-(метилсульфонил)циклопропил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (450 мг; 0,86 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 5 мл) перемешивали при $60^\circ C$ в течение 1,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH 30:1 об./об.) с получением бледно-желтого

масла, которое дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (45 мг; выход: 13%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 396 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11,2, 3,1 Гц, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.61 (dd, J=11,3, 2,7 Гц, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.04 (dd, J=12,5, 3,7 Гц, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.11 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 29



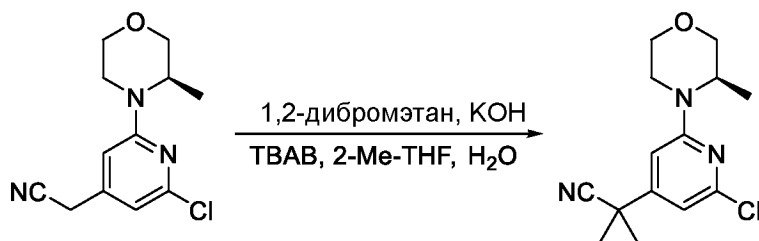
Стадия 1: 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-ацетонитрил (**35-1**)



В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (778 мг; 2,98 ммоль) в DMSO (15 мл) порциями добавляли NaCN (219 мг; 4,47 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

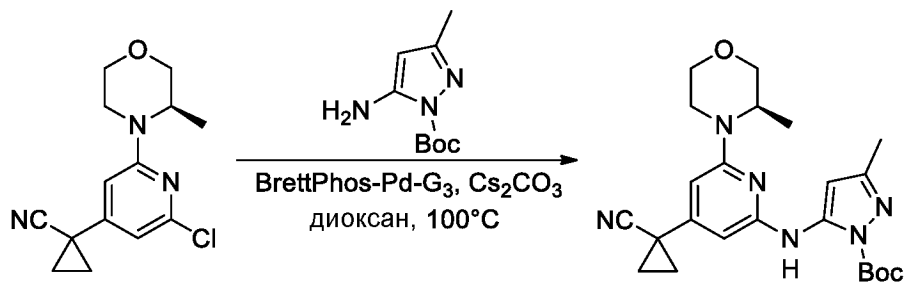
силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (253 мг; выход: 34%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 252 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-циклопропан-1-карбонитрил (35-2)



Смесь 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}ацетонитрила (80 мг; 0,32 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,06 мл; 0,64 ммоль), KOH (500 мг; 8,91 ммоль) и TBAB (21 мг; 0,06 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (2 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (64 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 278 $[M+H]^+$.

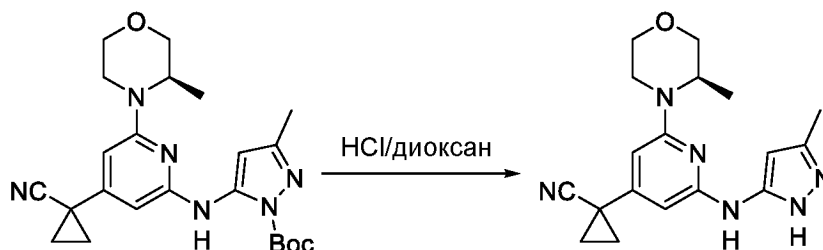
Стадия 3: *трет*-бутил-5-{[4-(1-цианоциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (35-3)



Смесь 1-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}циклопропан-1-карбонитрила (64 мг; 0,23 ммоль), *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (68 мг; 0,35 ммоль), BrettPhos-Pd-G3 (20 мг; 0,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (225 мг; 0,69 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной

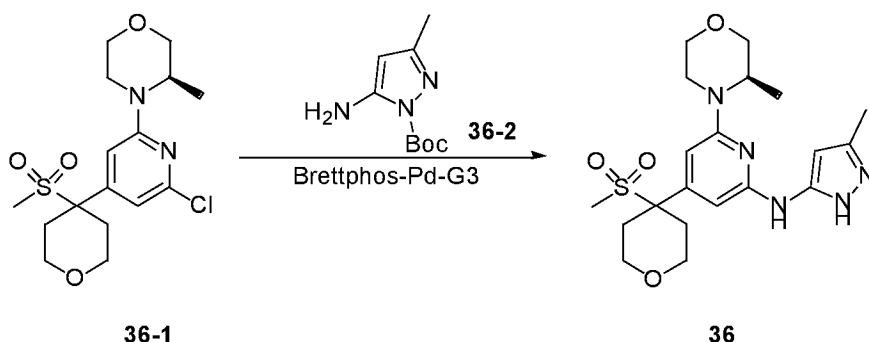
хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (62 мг; выход: 61%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 439 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 1-{2-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}циклопропан-1-карбонитрил (35)

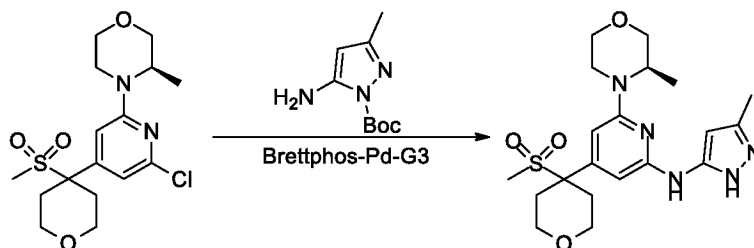


Раствор *трет*-бутил-5-{[4-(1-цианоциклопропил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (62 мг; 0,14 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15,4 мг; выход: 32%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 339 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.72 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.30 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 3.92 (dd, $J=11,2, 3,2$ Гц, 1H), 3.76 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.60 (dd, $J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=12,6, 9,0$ Гц, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.71 (dd, $J=7,5, 4,4$ Гц, 2H), 1.50 (dd, $J=7,7, 4,4$ Гц, 2H), 1.11 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 30

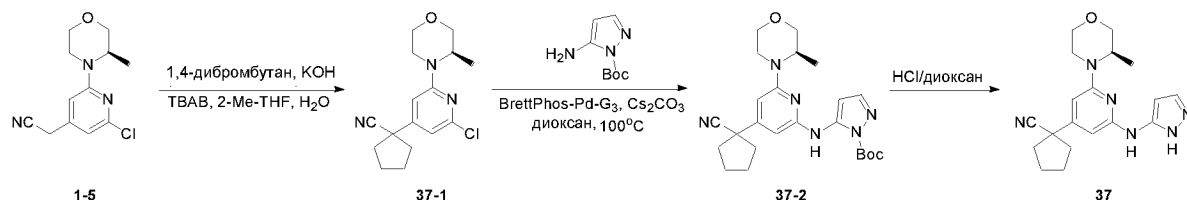


Стадия 1: (R)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)-4-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-амин (36)

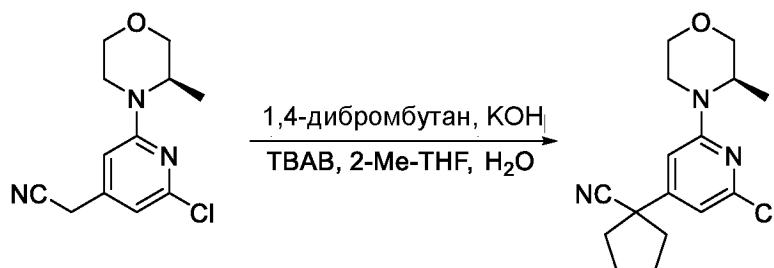


В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-пиридин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,27 ммоль), *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (105 мг; 0,53 ммоль) и Cs_2CO_3 (261 мг; 0,80 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (24 мг; 0,027 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (12 мг; выход: 10%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 4H), 3.72 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,2, 2,7$ Гц, 1H), 3.49 (td, $J=11,7, 2,8$ Гц, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.05 (td, $J=12,7, 3,6$ Гц, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (d, $J=13,7$ Гц, 2H), 2.24-2.16 (m, 5H), 1.12 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 31



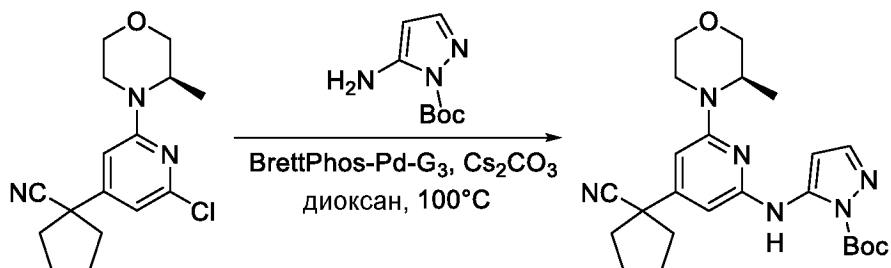
Стадия 1: 1-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-циклопентан-1-карбонитрил (37-1)



Смесь 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}ацетонитрила (210 мг; 0,83 ммоль), 1,4-дибромбутана (1 мл; 8,34 ммоль), KOH (3 г; 53,47 ммоль) и TBAB (54 мг; 0,17 ммоль) в соразтворителе 2-метилтетрагидрофуране (15 мл) и H_2O

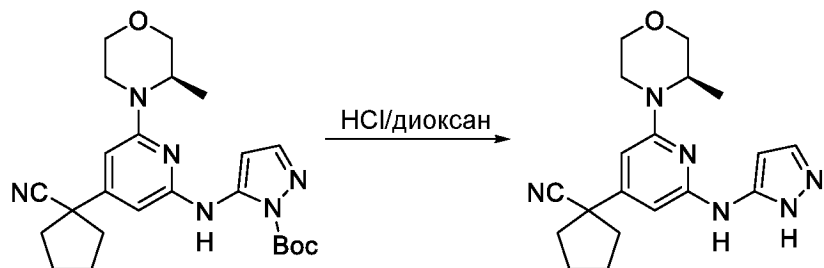
(3 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (192 мг; выход: 75%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 306 [M+H]⁺.

Стадия 2: *трет*-бутил-5-{[4-(1-цианоциклопентил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-1H-пиразол-1-карбоксилат (37-2)



В раствор 1-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрила (100 мг; 0,33 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата (90 мг; 0,49 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (29,6 мг; 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (319,6 мг; 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (104 мг; выход: 70%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 453 [M+H]⁺.

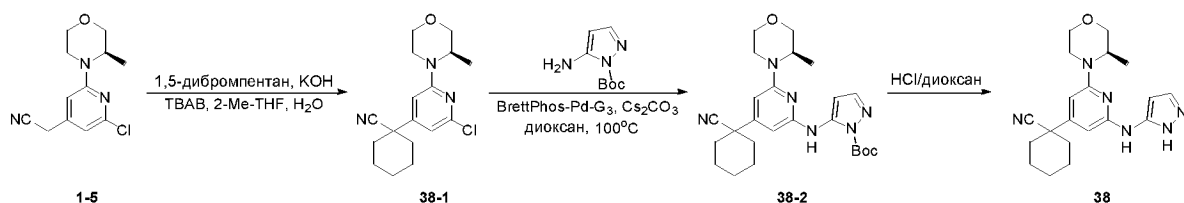
Стадия 3: 1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[(1H-пиразол-5-ил)амино]-пиридин-4-ил}циклопентан-1-карбонитрил (37)



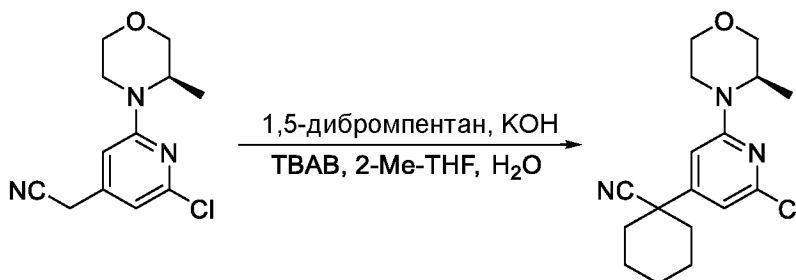
Смесь *трет*-бутил-5-{[4-(1-цианоциклопентил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-1H-пиразол-1-карбоксилата (104 мг; 0,23 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (42,5 мг; выход: 52%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 353 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.54 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6.07 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11,2, 3,3 Гц, 1H), 3.79 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3.73 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.62 (dd, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 3.48 (dd, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.13 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 32

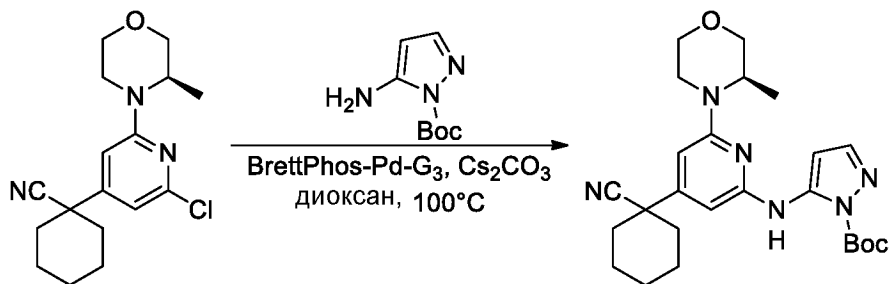


Стадия 1: 1-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}-циклогексан-1-карбонитрил (38-1)



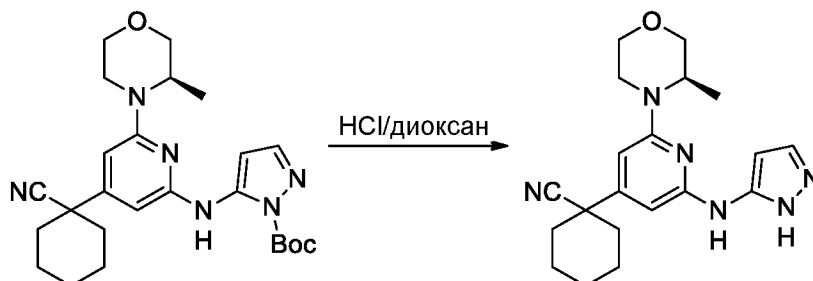
Смесь 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}ацетонитрила (210 мг; 0,83 ммоль), 1,5-дибромпентана (1,2 мл; 8,34 ммоль), KOH (3 г; 53,47 ммоль) и TBAB (54 мг; 0,17 ммоль) в соразтворителе 2-метилтетрагидрофуране (15 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (194 мг; выход: 73%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 320 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил-5-{[4-(1-цианоциклогексил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил]амино}-1H-пиразол-1-карбоксилат (38-2)



В раствор 1-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}циклогексан-1-карбонитрила (100 мг; 0,31 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата (86 мг; 0,47 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (28 мг; 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (306 мг; 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 1:1 об./об.) с получением требуемого продукта (102 мг; выход: 70%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 467 [M+H]⁺.

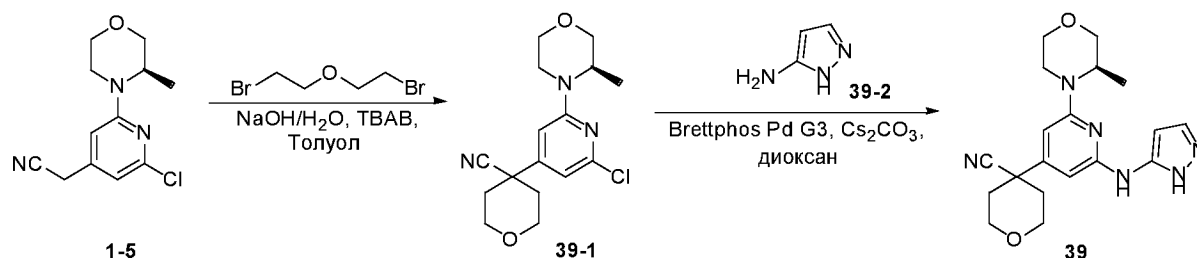
Стадия 3: 1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[(1H-пиразол-5-ил)амино]-пиридин-4-ил}циклогексан-1-карбонитрил (38)



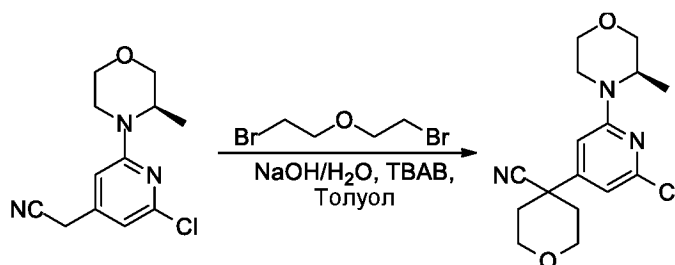
Смесь *трет*-бутил-5-{[4-(1-цианоциклогексил)-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-пиридин-2-ил]амино}-1H-пиразол-1-карбоксилата (102 мг; 0,22 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане; 4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (36,6 мг; выход: 46%). ЖХМС (ЭРИ) (m/z): 367 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.53 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.29 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6.11 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4.32 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=11,2, 3,3 Гц, 1H), 3.80 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.73 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3.62 (dd, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 3.47 (td, J=11,8,

3,0 Гц, 1H), 3.05 (td, J=12,6, 3,7 Гц, 1H), 2.00 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1.81 (dd, J=16,4, 6,6 Гц, 4H), 1.73 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.12 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 33

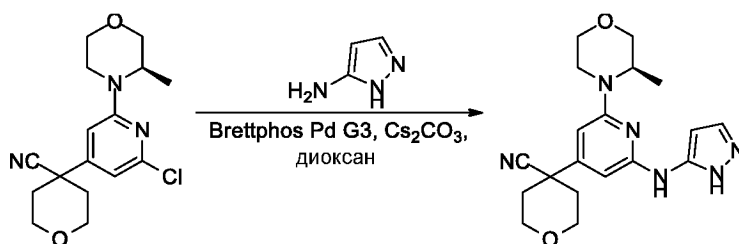


Стадия 1: (R)-4-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (39-1)



Смесь 2-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}ацетонитрила (180 мг; 0,72 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (660 мг; 2,85 ммоль), ТВАВ (46 мг; 0,14 ммоль) и NaOH (10,0 М в H₂O; 14,0 ммоль; 1,4 мл) в толуоле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (157 мг; выход: 68%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 322 [M+H]⁺.

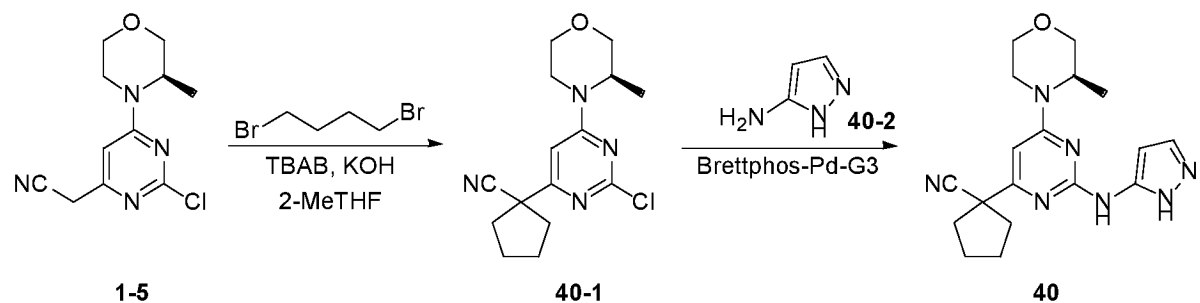
Стадия 2: (R)-4-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (39)



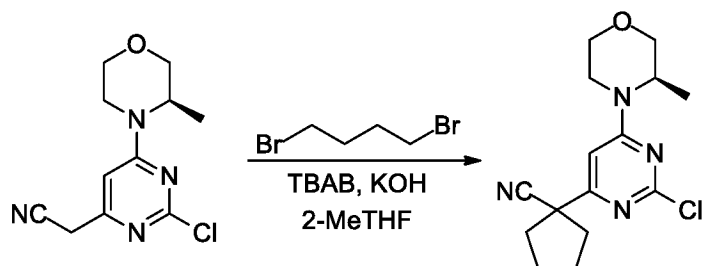
Смесь 4-{2-хлор-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил}оксан-4-карбонитрила (80 мг; 0,25 ммоль), 1H-пиразол-5-амин (41 мг; 0,49 ммоль), BrettPhos-Pd-

G3 (22 мг; 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (244 мг; 0,75 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (37 мг; выход: 40%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.34 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4.00 (dd, $J=11,2, 3,0$ Гц, 2H), 3.93 (dd, $J=11,3, 3,3$ Гц, 1H), 3.82 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3.73 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.47 (td, $J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 3.06 (td, $J=12,6, 3,7$ Гц, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.13 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 34



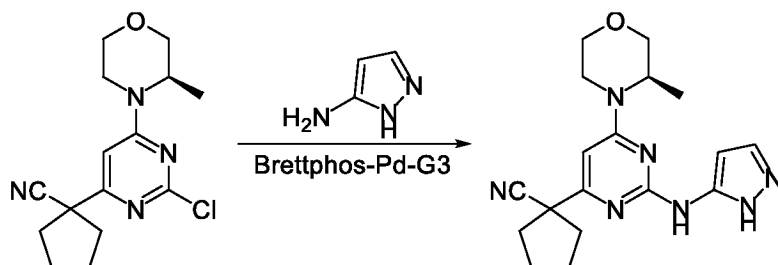
Стадия 1: (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-циклопентан-1-карбонитрил (40-1)



В раствор (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)ацетонитрила (200 мг; 0,79 ммоль), 1,4-дибромбутана (0,95 мл; 7,91 ммоль) и TBAB (26 мг; 0,08 ммоль) в 2-MeTHF (15 мл) добавляли водный раствор KOH (10 М; 1,58 мл; 15,8 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EA}$

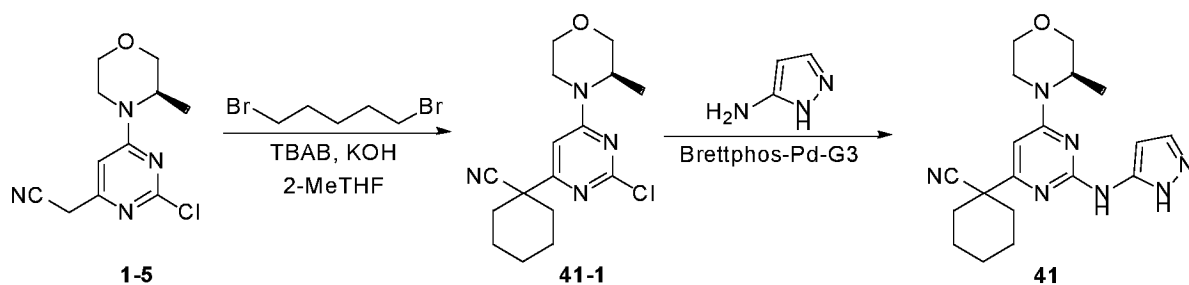
10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (220 мг; выход: 91%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 307 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R)-1-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)-пиримидин-4-ил)циклопентан-1-карбонитрил (40)

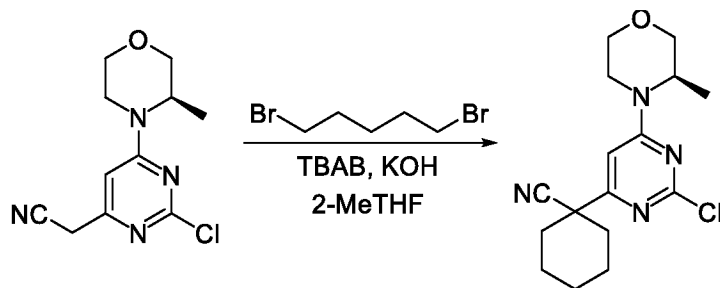


В суспензию (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)циклопентан-1-карбонитрила (100 мг; 0,33 ммоль), 1H-пиразол-5-амина (41 мг; 0,49 ммоль) и Cs_2CO_3 (319 мг; 0,98 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (29 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (30 мг; выход: 26%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 354,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.40 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4.00 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 3.93 (dd, $J=11,3, 3,3$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3.59 (dd, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.14 (td, $J=12,9, 3,7$ Гц, 1H), 2.31-2.22 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 35

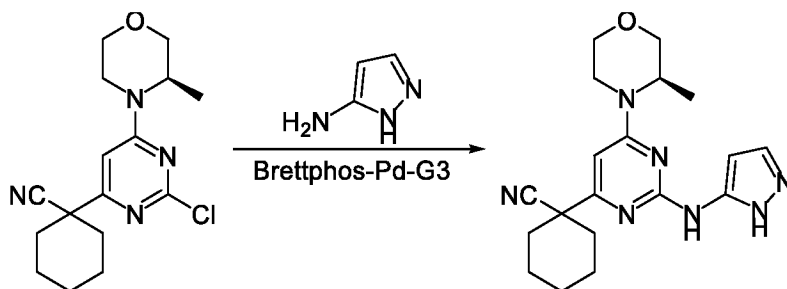


Стадия 1: (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил (41-1)



В суспензию (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)ацетонитрила (200 мг; 0,79 ммоль), 1,5-дибромпентана (1,08 мл; 7,91 ммоль) и TBAB (26 мг; 0,08 ммоль) в 2-MeTHF (15 мл) добавляли водный раствор KOH (10 М; 1,58 мл; 15,8 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (210 мг; выход: 83%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 321 [M+H]⁺.

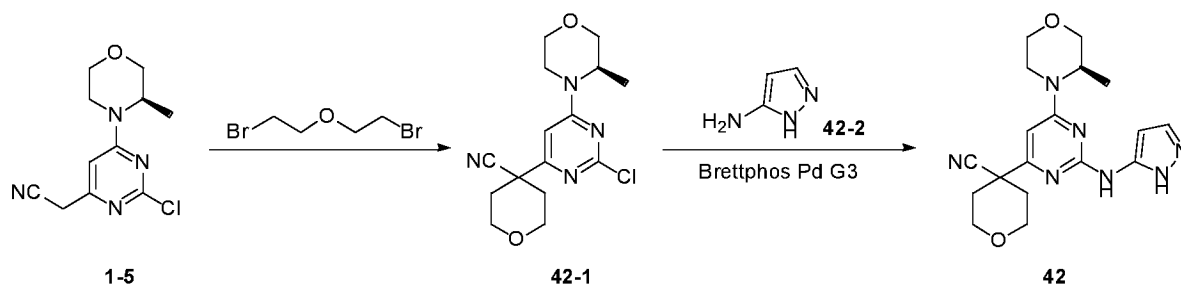
Стадия 2: (R)-1-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)-пиримидин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрил (41)



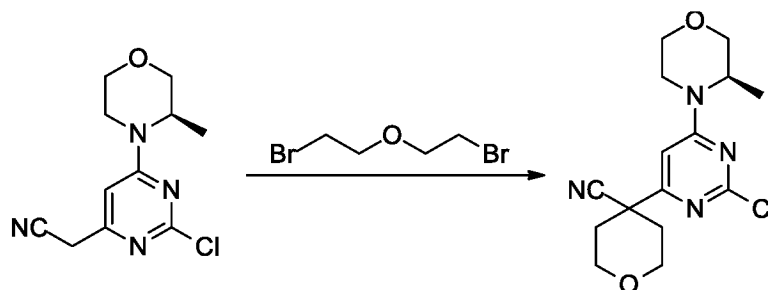
В суспензию (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)циклогексан-1-карбонитрила (100 мг; 0,31 ммоль), 1H-пиразол-5-амина (39 мг; 0,47 ммоль) и Cs₂CO₃ (305 мг; 0,94 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (28 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 17,5%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 368,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.01 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3.72 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.58 (dd, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3.43 (td,

$J=11,9, 2,9$ Гц, 1H), 3.14 (td, $J=12,8, 3,6$ Гц, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 36

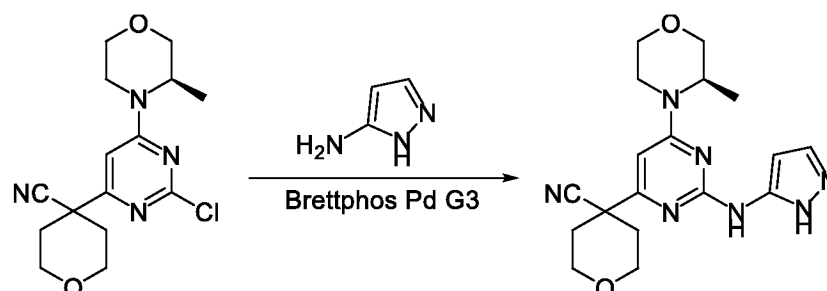


Стадия 1: (R)-4-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (42-1)



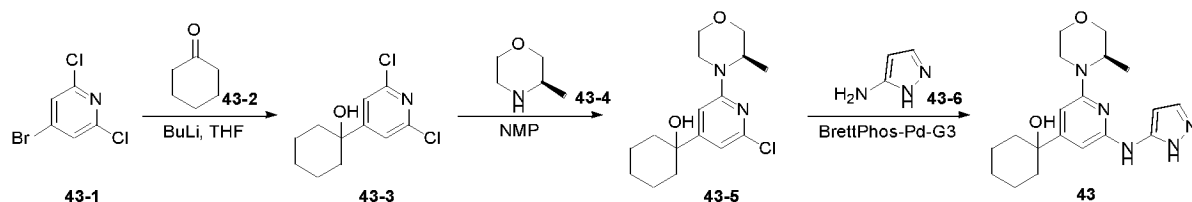
В раствор (R)-2-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)ацетонитрила (200 мг; 0,79 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (367 мг; 1,58 ммоль), гидроксид натрия (10 М в H_2O ; 0,79 мл; 7,91 ммоль) и ТВАВ (52 мг; 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (180 мг; выход: 70%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 323 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R)-4-(2-((1H-пирозол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)-пиримидин-4-ил) тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (42)

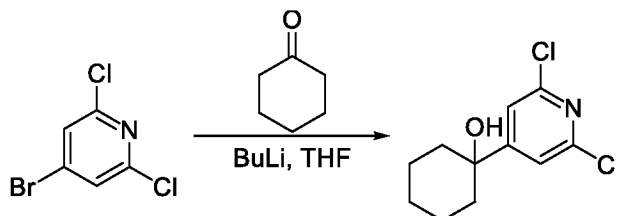


В раствор (R)-4-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (80 мг; 0,25 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 1H-пиразол-5-амин (31 мг; 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (162 мг; 0,50 ммоль) и BrettPhos-Pd-G3 (45 мг; 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15 мг; выход: 16%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 370 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.07-3.96 (m, 3H), 3.93 (dd, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3.72 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3.63 (dd, J=12,0, 10,3 Гц, 2H), 3.57 (d, J=3,0 Гц, 1H), 3.43 (td, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3.15 (td, J=12,9, 3,6 Гц, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.03 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1.20 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 37

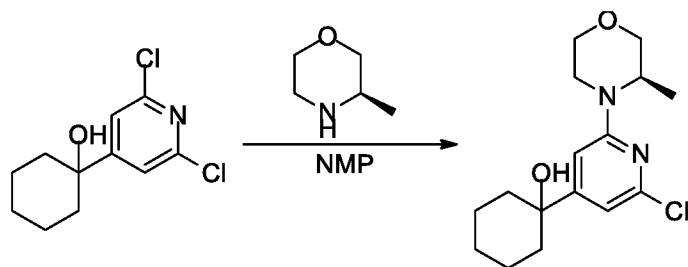


Стадия 1: 1-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)циклогексан-1-ол (43-3)



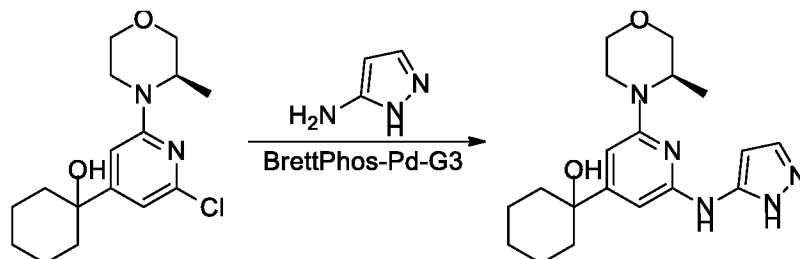
В раствор 4-бром-2,6-дихлорпиридина (300 мг; 1,32 ммоль) и циклогексанона (156 мг; 1,59 ммоль) в THF (8 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор n-BuLi (2,5 М в THF; 0,74 мл; 1,85 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и трижды экстрагировали ЕА (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (252 мг; выход: 77%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 246 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)циклогексан-1-ол (43-5)



В раствор 1-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)циклогексан-1-ола (250 мг; 1,02 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли (3R)-3-метилморфолин (308 мг; 3,05 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 5:1 об./об.) с получением требуемого продукта (42 мг; выход: 13,3%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

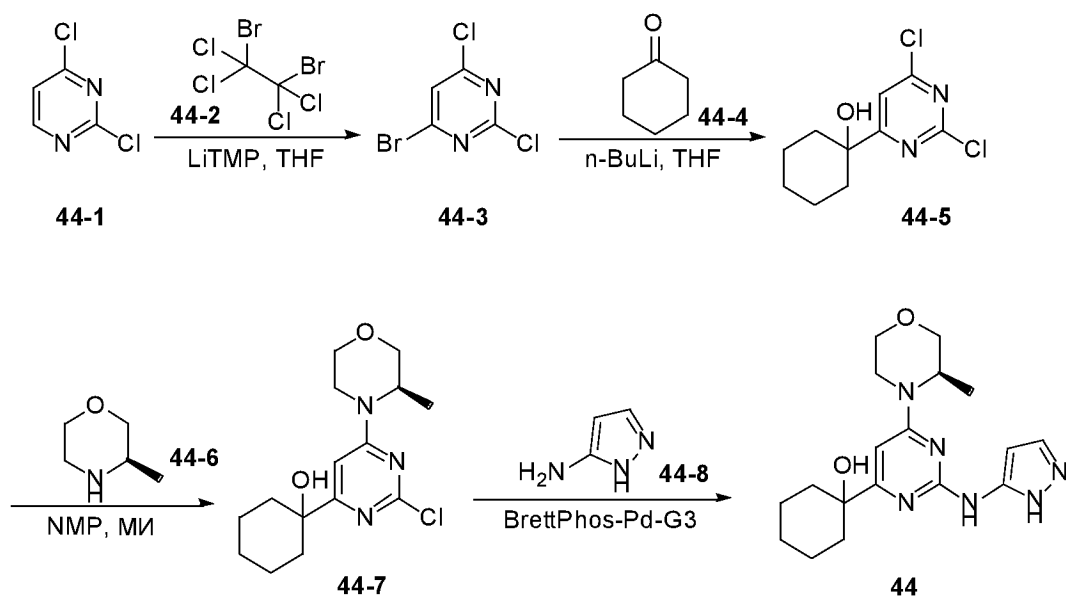
Стадия 3: (R)-1-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)циклогексан-1-ол (43)



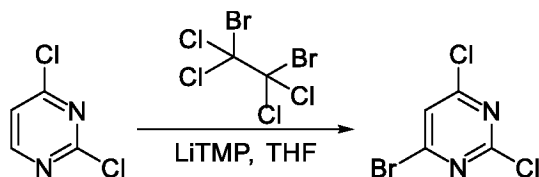
В суспензию (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-4-ил)циклогексан-1-ола (42 мг; 0,135 ммоль), 1H-пиразол-5-амин (23 мг; 0,270 ммоль) и Cs_2CO_3 (132 мг; 0,405 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (12 мг; 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (40 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (10 мг; выход: 21%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.28 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=11,1, 3,1$ Гц, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=11,2, 2,8$ Гц,

1H), 3.47 (td, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 3.03 (td, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 1.73-1.53 (m, 7H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 1H), 1.11 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 38

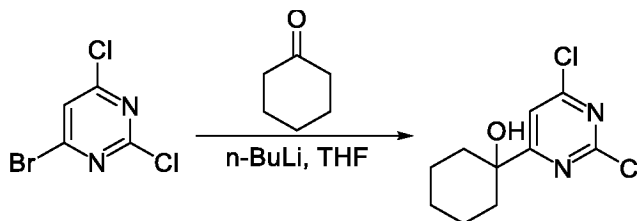


Стадия 1: 4-бром-2,6-дихлорпиримидин (44-3)



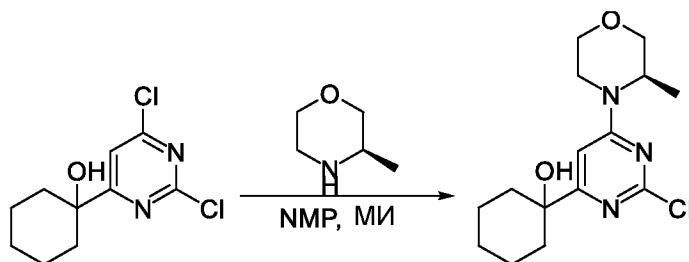
В раствор 2,4-дихлорпиримидина (1 г; 6,71 ммоль) в THF (50 мл) при -60°C по каплям добавляли раствор тетраметилпиперида лития (1,0 М в THF; 8,0 мл; 8,05 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (3,28 г; 10,07 ммоль) в THF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение еще 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ЕА (60 мл). Органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 50:1 об./об.) с получением требуемого продукта (600 мг; выход: 39%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклогексан-1-ол (44-5)



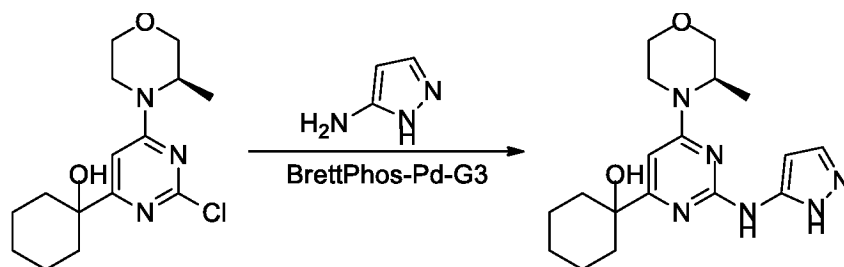
В раствор 4-бром-2,6-дихлорпиримидина (600 мг; 2,63 ммоль) и циклогексанона (0,32 мл; 3,16 ммоль) в THF (15 мл) при -60°C по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в THF; 1,5 мл; 3,69 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ЕА (60 мл). Органический слой отделяли, затем промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 20:1 об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 30%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-циклогексан-1-ол (44-7)



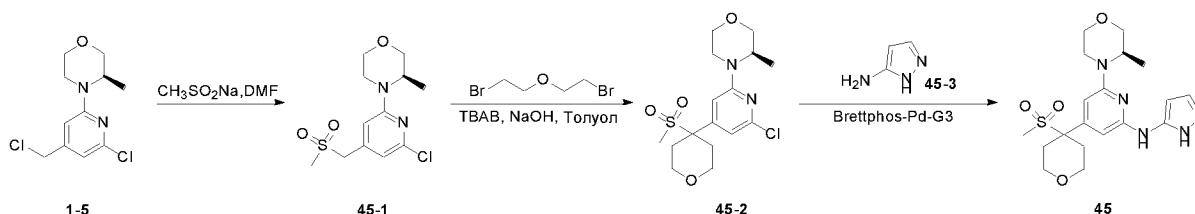
В раствор 1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклогексан-1-ола (200 мг; 0,81 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (246 мг; 2,43 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (200 мг; выход: 79%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (R)-1-(2-((1H-пиразол-5-ил)амино)-6-(2-метилпиперидин-1-ил)-пиримидин-4-ил)циклогексан-1-ол (44)

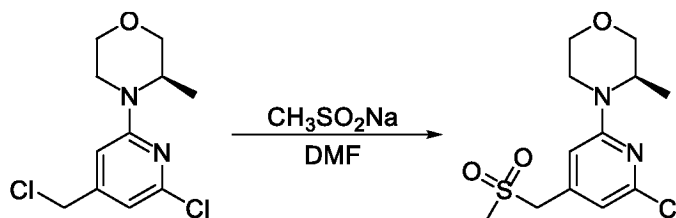


В раствор (R)-1-(2-хлор-6-(3-метилморфолино)пиримидин-4-ил)циклогексан-1-ола (80 мг; 0,26 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 1H-пиразол-5-амин (32 мг; 0,39 ммоль), Cs₂CO₃ (167 мг; 0,51 ммоль) и BrettPhos-Pd-G3 (23 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Смесь разбавляли ЕА (50 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C18, 10-95%, MeOH в H₂O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (20 мг; выход: 21%). ЖХМС (ЭРИ) m/z: 317 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 7.50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.41 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.35 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=19,7, 8,5 Гц, 2H), 3.73 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3.58 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.43 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3.12 (dd, J=12,6, 9,2 Гц, 1H), 1.85 (dt, J=12,2, 7,2 Гц, 2H), 1.69 (dd, J=24,2, 11,5 Гц, 3H), 1.49 (t, J=13,8 Гц, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 39



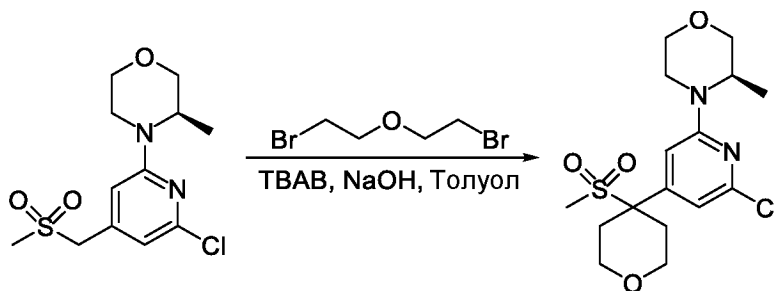
Стадия 1: (R)-4-(6-хлор-4-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (45-1)



В раствор (3R)-4-[6-хлор-4-(хлорметил)пиридин-2-ил]-3-метилморфолина (2 г; 7,66 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли CH₃SO₂Na (1,56 г; 15,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА

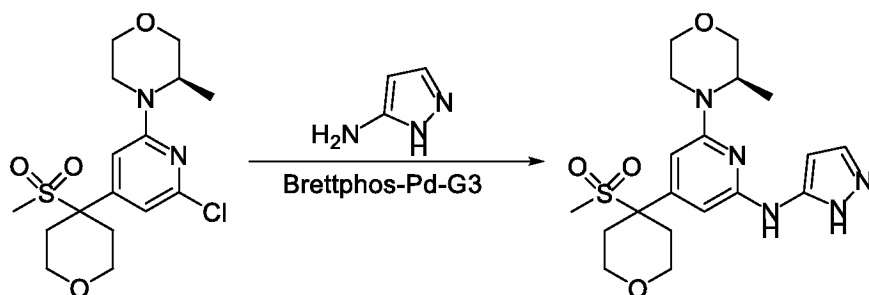
(100 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (1,6 г; выход: 68%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-4-(6-хлор-4-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (45-2)



В раствор (R)-4-(6-хлор-4-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолина (800 мг; 2,62 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (1,83 г; 7,87 ммоль) и TBAB (170 мг; 0,53 ммоль) в толуоле (26 мл) добавляли водный раствор NaOH (10 М; 2,63 мл; 26,25 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА 10:1 об./об.) с получением требуемого продукта (550 мг; выход: 56%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

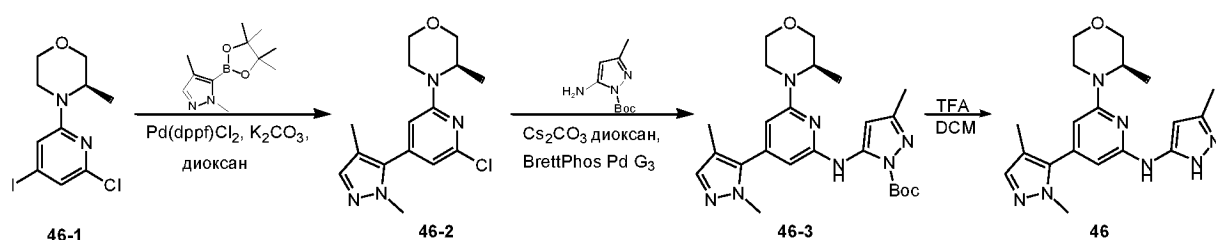
Стадия 3: (R)-6-(3-метилморфолино)-4-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-N-(1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (45)



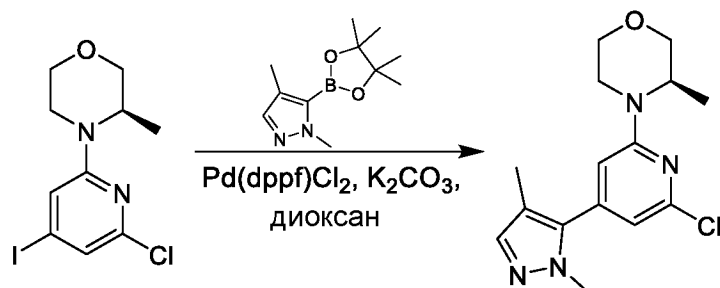
В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(4-(метилсульфонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-пиридин-2-ил)-3-метилморфолина (100 мг; 0,27 ммоль), 1Н-пиразол-5-амин (44 мг; 0,53 ммоль) и Cs_2CO_3 (261 мг; 0,80 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (24 мг; 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь

разбавляли ЕА (60 мл), затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C_{18} , 10-95%, MeOH в H_2O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (37 мг; выход: 33%). ЖХМС (ЭРИ): m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 4H), 3.73 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3.64 (dd, $J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.06 (td, $J=12,7, 3,7$ Гц, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (d, $J=13,7$ Гц, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.12 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 40

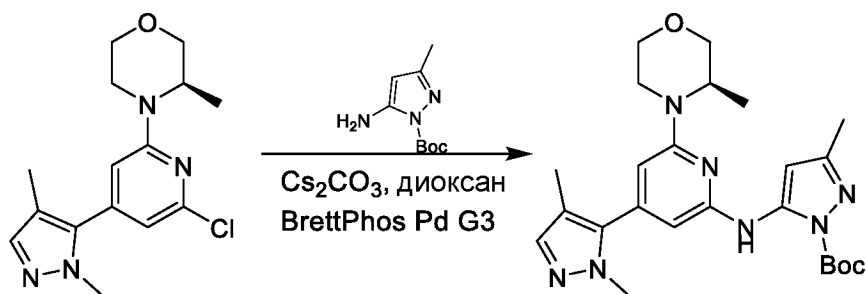


Стадия 1: (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (46-2)



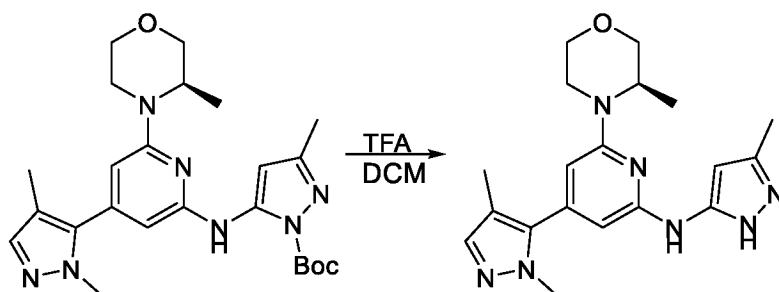
В раствор (R)-4-(6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)-3-метилморфолина (150 мг; 0,44 ммоль) и 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (108,24 мг; 0,49 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли K_2CO_3 (121,44 мг; 0,89 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (32,20 мг; 0,04 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ЕА (15 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью PE/EtOAc (3:1 об./об.) с получением требуемого продукта (110 мг; выход: 80,93%).

Стадия 2: трет-бутил-(R)-5-((4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (46-3)



В раствор (R)-4-(6-хлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолина (110 мг; 0,36 ммоль) и *трет*-бутил-5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (84,86 мг; 0,43 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (350,47 мг; 1,08 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (32,67 мг; 0,036 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали посредством флэш-хроматографии, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1 об./об.) с получением требуемого продукта (120 мг; выход: 71,58%).

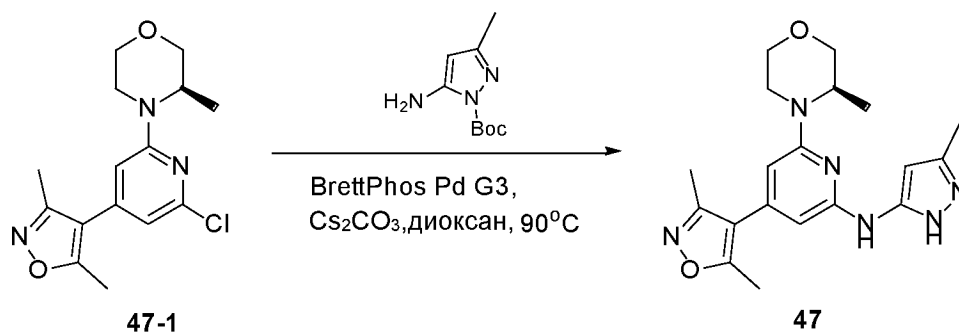
Стадия 3: (R)-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-амин (46)



В смесь *трет*-бутил-(R)-5-((4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилата (50 мг; 0,11 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения значения pH 7~8 и экстрагировали DCM (10 мл×2). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM/MeOH 10/1 об./об.) с получением требуемого продукта (10 мг; выход 25,45%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 368,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 11.69 (br s, 1H) 8.88 (br s, 1H) 7.31 (s, 1H) 6.49 (br s, 1H) 6.05 (br s, 1H)

5.98-6.01 (m, 1H) 4.29 (br d, $J=6,16$ Гц, 1H) 3.86-3.96 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.69-3.72 (m, 1H) 3.61-3.66 (m, 1H) 3.45-3.52 (m, 1H) 3.07 (td, $J=12,58, 3,34$ Гц, 1H) 2.18 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 1.15 (d, $J=6,54$ Гц, 3 H).

Пример 41



Стадия 1: (R)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-амин (47)

В (R)-4-(6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилморфолин (150 мг; 0,49 ммоль) и *tert*-бутил-5-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (116 мг; 0,59 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (400 мг; 1,23 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (45 мг; 0,049 ммоль). Смесь дважды насыщали N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM/MeOH 10/1) с получением требуемого продукта (30 мг; выход 16,67%). ЖХМС (ЭРИ) m/z : 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 11.68 (br s, 1H) 8.80 (br s, 1H) 6.52 (br s, 1H) 6.05 (br s, 1H) 5.98 (s, 1H) 4.33-4.34 (m, 1H) 4.29 (br d, $J=6,52$ Гц, 1H) 3.93 (br dd, $J=11,16, 3,01$ Гц, 1H) 3.82-3.88 (m, 1H) 3.70-3.74 (m, 1H) 3.61-3.65 (m, 1H) 3.48 (td, $J=11,72, 2,82$ Гц, 1H) 3.06 (td, $J=12,68, 3,64$ Гц, 1H) 2.43 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 1.15 (d, $J=6,64$ Гц, 3H).

Пример 42

Биохимические анализы

Анализ 1: анализ ингибирования ATR

Для определения активности киназы ATR использовали анализ смещения подвижности для измерения фосфорилирования субстратного белка FAM-RAD17 (GL, кат. № 514318, партия № P19042-MJ524315). Анализ был разработан и проведен в компании Chempartner. Все тестируемые соединения растворяли в 100% DMSO в

концентрации 20 мМ, затем готовили соединения и проводили анализ согласно следующей методике:

1) перенести 80 мкл 20 мМ соединения в 40 мкл 100% DMSO в 96-луночный планшет;

2) сделать серийные разведения соединения посредством переноса от 20 мкл до 60 мкл 100% ДМСО в следующую лунку и так далее, чтобы получить в общей сложности 10 концентраций;

3) добавить 100 мкл 100% DMSO в две пустые лунки для контроля, не содержащего соединения, и контроля, не содержащего фермента, в том же 96-луночном планшете; отметить планшет как исходный планшет;

4) перенести 40 мкл соединения из исходного планшета в новый 384-луночный планшет, используемый в качестве промежуточного планшета;

5) перенести 60 нл соединений в планшет для анализа с помощью станции дозирования Echo;

6) добавить киназу ATR (Eurofins, кат. № 14-953, партия № D14JP007N) в базовый буфер для киназы (50 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), pH 7,5; 0,0015% Brij-35 (лауриловый эфир полиоксиэтилена); 0,01% Triton), чтобы приготовить 2× раствор фермента, затем добавить 10 мкл 2× раствора фермента в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа, инкубировать при комнатной температуре в течение 10 мин;

7) добавить FAM-RAD17 и ATP (аденозинтрифосфорная кислота) (Sigma, кат. № A7699-1G, CAS № 987-65-5) в базовый буфер для киназы, чтобы приготовить 2× раствор пептида, затем добавить 10 мкл в планшет для анализа;

8) инкубировать при 28°C в течение указанного периода времени; добавить 40 мкл стоп-буфера (100 мМ HEPES, pH 7,5; 0,015% Brij-35; 0,2% реагента для покрытия #3; 50 мМ EDTA) для остановки взаимодействия;

9) собрать данные с помощью Caliper; преобразовать значения превращения в значения ингибирования по формуле:

$$\text{Процент ингибирования} = (\text{макс.-превращение})/(\text{макс.-мин.}) \times 100,$$

где «макс.» означает контроль DMSO; «мин.» означает контроль с низкой концентрацией;

аппроксимировать данные в надстройке Excel XLFit версии 5.4.0.8, чтобы получить значения IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования).

Используемое уравнение:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}}),$$

где X означает концентрацию в формате, не преобразованном в логарифмы.

В следующей Таблице 2 перечислены значения IC₅₀ для репрезентативных соединений формулы (I).

Таблица 2

№ соединения	IC ₅₀ ATR (нМ)
1	14,4
4	16,3
5	18,5
6	16
7	28
8	13,2
9	22
10	10
12	13
19	10,3
23	15,5
24	17,0
25	11,8
26	21,99
27	15,7
28	30,4
35	33,3
38	12,3
41	2,5
42	19,7
43	52,7
44	39,3

Анализ 2: анализ антипролиферации опухолевых клеток (анализ CTG)

Клетки колоректального рака человека HT-29 (HTB-38) и LoVo (CCL-229) отбирали для анализа CTG, две клеточные линии были первоначально получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Добавляли FBS (фетальная бычья сыворотка) и соответствующие вспомогательные вещества в базовую среду для приготовления полной среды, затем быстро промывали клеточный слой раствором 0,25% (мас./об.) трипсина и 0,038% (мас./об.) EDTA, чтобы удалить все следы сыворотки, содержащей ингибитор трипсина, после чего добавляли в колбу соответствующий объем раствора трипсин-EDTA и наблюдали за клетками под инвертированным микроскопом до тех пор, пока клеточный слой не рассеется, наконец, добавляли соответствующий объем полной среды для роста и аспирировали клетки, осторожно пипетируя. Собирали и подсчитывали количества клеток с помощью анализатора Vi-cell XR и корректировали плотность клеток, высевали клетки в 96-луночные планшеты с непрозрачными стенками и прозрачным дном, обработанные культурой тканей, и инкубировали в инкубаторе CO₂ в течение 20-24 часов. Все тестируемые соединения должны иметь концентрацию 10 мМ в DMSO. Затем соединения добавляли в среды с клетками в 3-кратных серийных разведениях, конечная концентрация DMSO составляет 0,5%. Инкубировали планшеты в течение 96 часов при 5% CO₂, 37°C. Перед измерением переносили соответствующий объем буфера CellTiter-Glo во флакон из темного стекла, содержащий субстрат CellTiter-Glo, для восстановления лиофилизированной смеси фермент/субстрат, осторожно перемешивали, это приводило к образованию реагента CellTiter-Glo (Promega, кат. № G7573). Планшет и его содержимое уравнивали для приведения к комнатной температуре в течение примерно 30 минут, затем добавляли 100 мкл реагента CellTiter-Glo в планшет для анализа, перемешивали содержимое в течение 2 минут на орбитальном шейкере для индукции лизиса клеток, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут для стабилизации люминесцентного сигнала, наконец, наклеивали на прозрачное дно сзади белый стикер и регистрировали люминесценцию с помощью ридера Enspire. Значения IC₅₀ и GI₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения для подбора кривых XLFit с использованием 4-параметрической логистической модели:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}}).$$

В следующей Таблице 3 представлены значения IC₅₀ (Y=50%) для репрезентативных соединений формулы (I).

Таблица 3

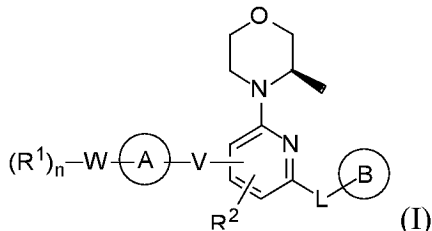
№ соединения	IC50 LoVo (нМ)
1	334
4	385
5	653
6	401
7	872
8	397,8
9	538
10	262,9
11	1307
12	611
13	807
15	515
17	594
19	225
22	192
23	388
24	428
25	309
26	517
27	564
28	406
33	842
34	442
35	718
36	966
37	800
38	492
39	844
40	698
41	370

42	640
43	653
44	397
45	1012
46	410
47	390

Предшествующее описание рассматривают только в качестве иллюстрации принципов настоящего изобретения. Кроме того, поскольку специалистам в данной области техники будут совершенно очевидны многочисленные модификации и изменения, нежелательно ограничивать изобретение точной трактовкой и указанным способом, описанными выше. Соответственно, можно считать, что все подходящие модификации и эквиваленты входят в объем изобретения, как определено прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

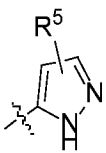
кольцо А отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил;

V представляет собой прямую связь, карбонил или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c;

W и L каждый независимо представляет собой прямую связь, -O-, -S- или -N(R^a)-;

R¹ представляет собой алкил, циано, гидроксил, -S(O)₂CH₃ или -S(O)(NH)CH₃;

R² представляет собой водород, галоген или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^b;



кольцо В представляет собой

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и галогеналкила;

R^a представляет собой водород или алкил;

R^b представляет собой гидроксил или галоген;

R^c представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

n равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой прямую связь.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой карбонил.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c .

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой циклопропил, цикlopентил или циклогексил, предпочтительно



7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероцикл.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой пиразолил или тетрагидропиранил.

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой тиазолил, триазолил, пиридил или изоксазолил.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A отсутствует.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой прямую связь.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $-N(R^a)-$.

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A отсутствует, и W представляет собой $-N(R^a)-$.

15. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой водород или метил.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A отсутствует, и W представляет собой прямую связь.

17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой алкил.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил.

19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой циано или гидроксил.

21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, и R^1 представляет собой алкил, гидроксил, $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)(NH)CH_3$.

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой циклопропил, циклогексил, тетрагидропиранил, тиазолил, триазолил, пиридил или изоксазолил.

23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероциклил, и R^1 представляет собой алкил.

24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиразолил, триазолил или изоксазолил, и R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил.

25. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиразолил, триазолил или изоксазолил, и R^1 представляет собой метил.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А отсутствует, и R^1 представляет собой циано или $-S(O)_2CH_3$.

27. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой связь.

28. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-O-$.

29. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-S-$.

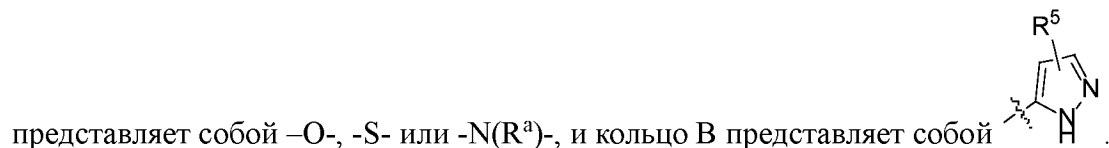
30. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-N(R^a)-$.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой водород.

32. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо



33. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L



34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой водород.

35. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой водород или алкил.

36. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой водород.

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой водород.

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой фтор.

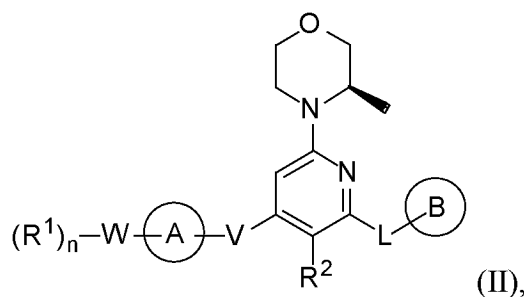
39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой алкил, замещенный одним или более чем одним R^b.

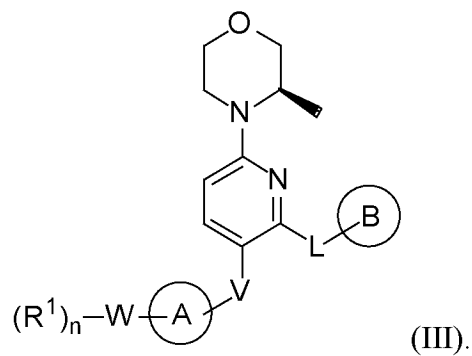
40. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой C₁-алкил, замещенный одним или более чем одним R^b.

41. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой метил, замещенный одним или более чем одним R^b.

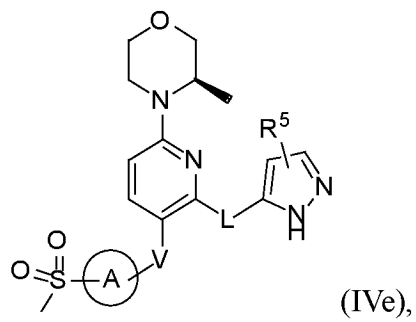
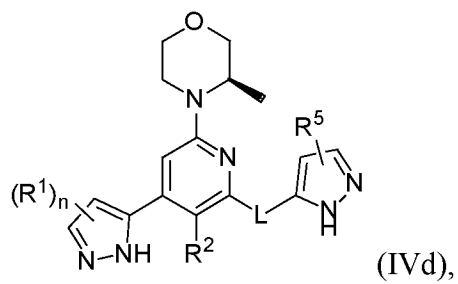
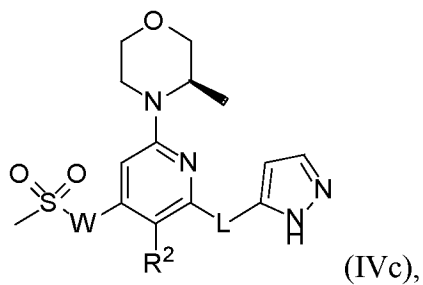
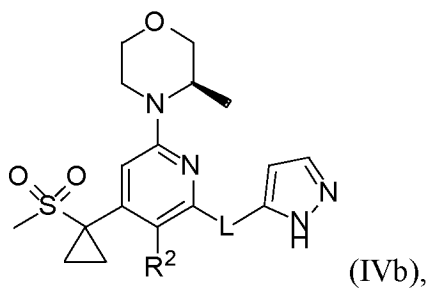
42. Соединение по п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b представляет собой гидроксил или фтор.

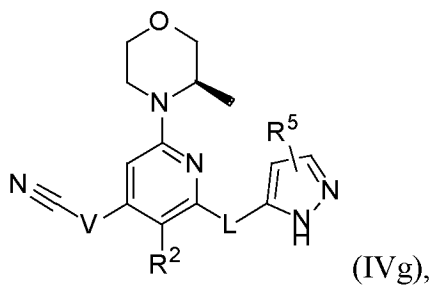
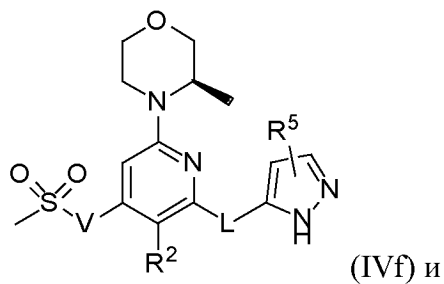
43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (II) или формулу (III):





44. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





где

U представляет собой O или NH;

V представляет собой прямую связь, карбонил или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c;

W и L каждый независимо представляет собой -O-, -S- или -N(R^a)-;

R¹ представляет собой алкил;

R² представляет собой водород, галоген или алкил, замещенный одним или более чем одним R^b;

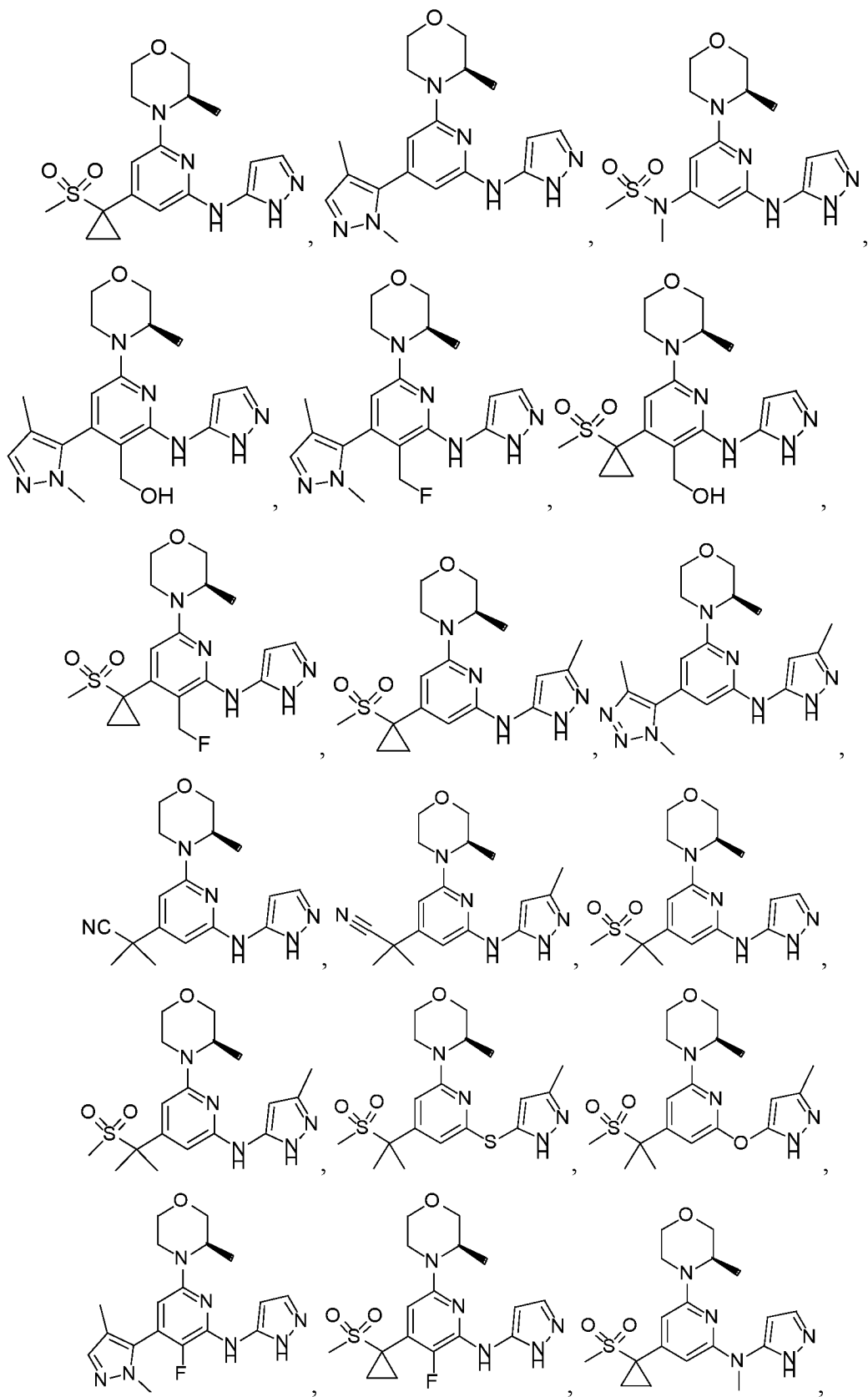
R⁵ представляет собой водород или алкил;

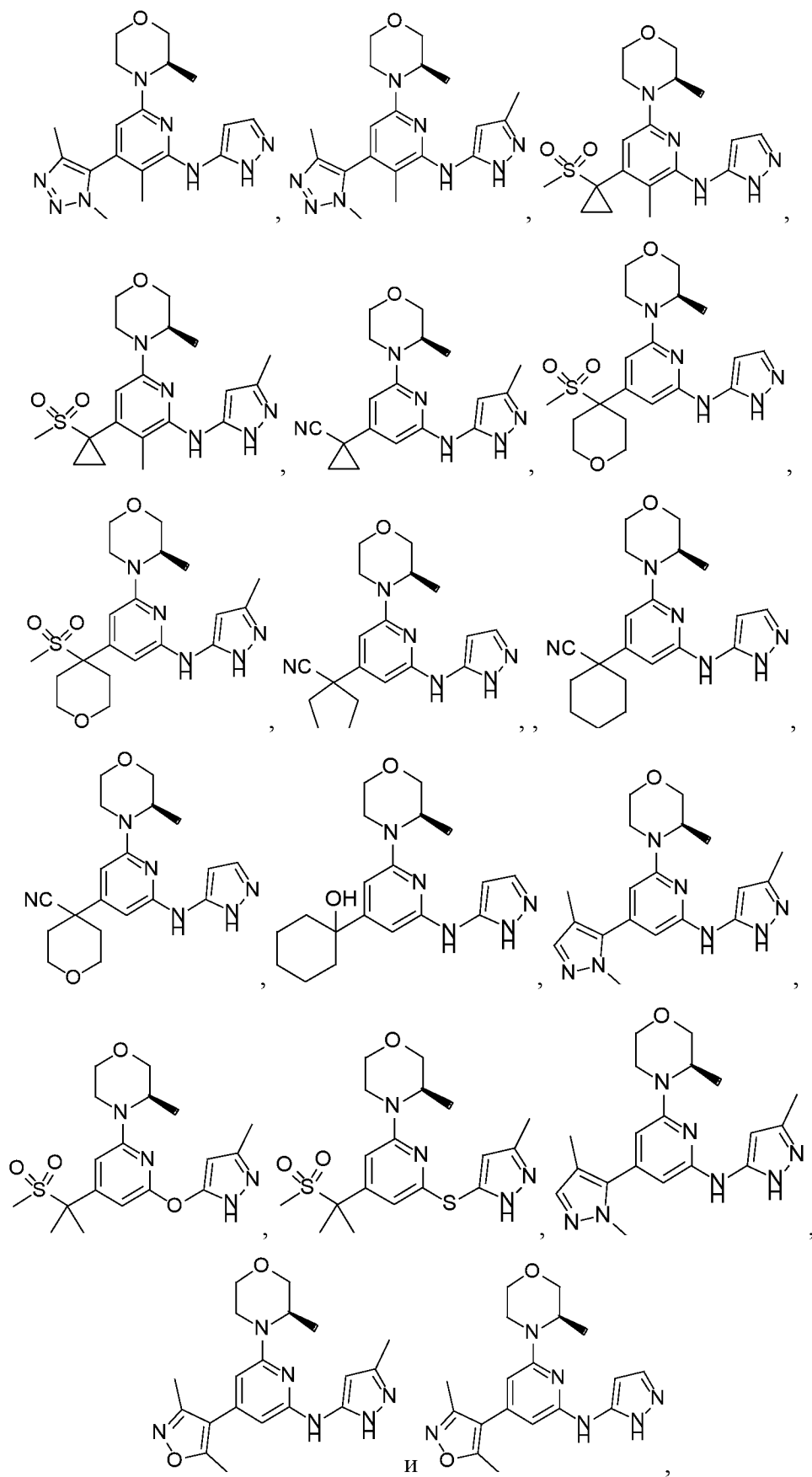
R^a представляет собой водород или алкил;

R^b представляет собой гидроксил или галоген; и

R^c представляет собой гидроксил, галоген или алкил.

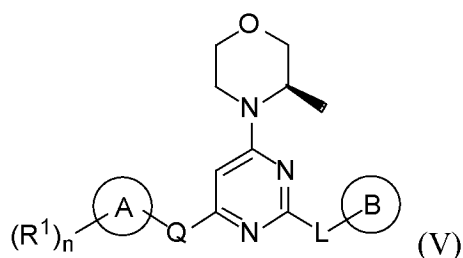
45. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

Q представляет собой прямую связь или алкил, возможно замещенный одним или более чем одним R^d ;

L представляет собой -O-, -S- или -N(R^a)-;



R^a представляет собой водород или алкил;

R^d представляет собой гидроксил, галоген или алкил;

R^1 выбран из группы, состоящей из циано, гидроксила, галогена, $-S(O)_2CH_3$ и $-S(O)(NH)CH_3$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила и галогеналкила;

n равен 0, 1, 2 или 3.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой прямую связь.

48. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой алкил.

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C_{1-3} -алкил.

50. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

51. Соединение по п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой циклопропил.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо



53. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А отсутствует.

54. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероцикл.

55. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой тетрагидропиранил.

56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо



57. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой алкил, и кольцо А отсутствует.

58. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой прямую связь, и кольцо А представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 5-6-членный гетероцикл.

59. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой -S(O)₂CH₃ или -S(O)(NH)CH₃.

60. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой циано, гидроксил или галоген.

61. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 5-6-членный гетероцикл, и R¹ представляет собой -S(O)₂CH₃ или -S(O)(NH)CH₃.

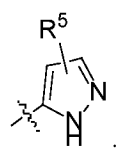
62. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А отсутствует или представляет собой 3-6-членный циклоалкил, и R¹ представляет собой циано, гидроксил или галоген.

63. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -O-.

64. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -S-.

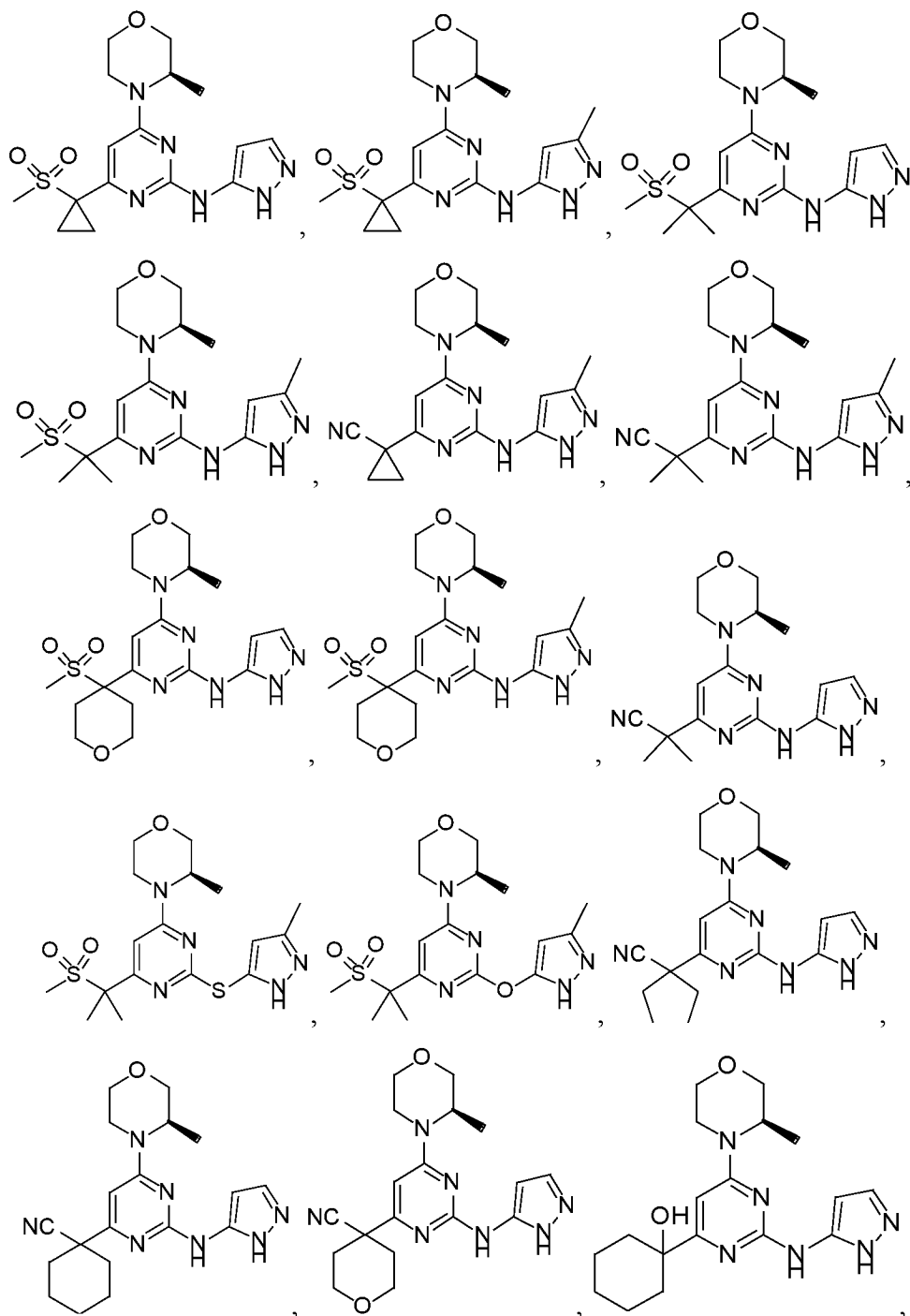
65. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -N(R^a)-, и R^a представляет собой водород.

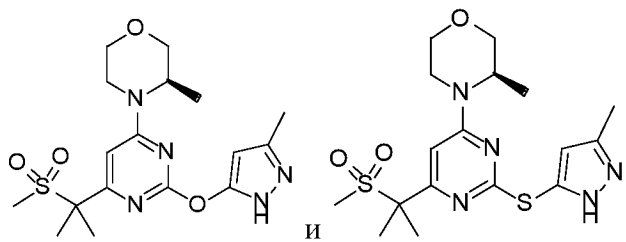
66. Соединение по любому из пп. 63-65 или его фармацевтически приемлемая

соль, где кольцо В представляет собой .

67. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или алкил.

68. Соединение по п. 46, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

70. Способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 69 субъекту, нуждающемуся в этом.

71. Применение соединения по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 69 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

72. Соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 69 для применения в лечении рака.

73. Способ ингибирования киназы ATR у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 69.