

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390776 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.24(22) Дата подачи заявки  
2021.09.29(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 241/20 (2006.01)  
C07D 231/20 (2006.01)  
A61K 31/4965 (2006.01)  
A61K 31/4152 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ 3-[(1H-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)ОКСИ]ПИРАЗИН-2-АМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА НРК1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2020/119171; PCT/  
CN2020/135968; PCT/CN2021/076993;  
PCT/CN2021/113967(32) 2020.09.30; 2020.12.11; 2021.02.20;  
2021.08.23

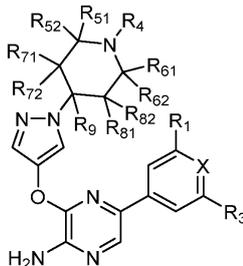
(33) CN

(86) PCT/CN2021/121562

(87) WO 2022/068848 2022.04.07

(71) Заявитель:  
БЕЙДЖИН, ЛТД. (КУ)(72) Изобретатель:  
Сюй Саньцзя, Ли Цзин, Ван Чживэй  
(CN)(74) Представитель:  
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,  
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения 3-[(1H-пиразол-4-ил)окси]пиразин-2-амина формулы (I), или их стереоизомер, или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции, их содержащие. Также описан способ модулирования, например ингибирования или лечения связанных с НРК1 (гемопоэтический предшественник киназы 1) расстройств или заболеваний, включая рак, с использованием соединения, описанного в настоящем документе.



A1

202390776

202390776

A1

## СОЕДИНЕНИЯ 3-[(1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)ОКСИ]ПИРАЗИН-2-АМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА НРК1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем описании предложены соединения 3-[(1Н-пиразол-4-ил)окси]пиразин-2-амина, а также их композиции и способы применения. Соединения, описанные в настоящем документе, модулируют, например, ингибируют активность гемопоэтического предшественника киназы 1 (НРК1) и пригодны для лечения различных заболеваний, включая рак.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

НРК1 является членом семейства MAP4K (митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) киназы киназы киназы), которое включает MAP4K1/НРК1, MAP4K2/GSK, MAP4K3/GLK, MAP4K4/HGK, MAP4K5/KHS, MAP4K6/MINK [Hu, M. C., et al. *Genes Dev*, 1996. 10: pp. 2251-64]. НРК1 регулирует различные функции различных иммунных клеток, и было показано, что его киназная активность индуцируется при активации рецепторов Т-клеток (TCR) [Liou J., et al., *Immunity*, 2000. 12 (4): pp.399-408], В-клеточные рецепторы (BCR) [Liou J., et al., *Immunity*, 2000. 12 (4): pp.399-408], трансформирующий рецептор фактора роста (TGF- $\beta$ R) [Wang, W., et al., *J Biol Chem*, 1997. 272 (36): pp. 22771-5; Zhou, G., et al., *J Biol Chem*, 1999. 274 (19): стр.13133-8], и рецепторы PGE<sub>2</sub>, связанные с Gs (EP2 и EP4) [Ikegami, R., et al., *J Immunol*, 2001. 166 (7): pp. 4689-96]. Сверхэкспрессия НРК1 подавляет TCR-индуцированную активацию AP-1-зависимой (AP-1 - активирующий белок-1) генной транскрипции киназозависимым образом, предполагая, что НРК1 необходим для ингибирования пути Erk МАРК (Erk - регулируемая внеклеточными сигналами киназа) [Liou J., et al., *Immunity*, 2000. 12 (4): pp. 399-408] и эта блокада считается ингибирующим механизмом, который отрицательно регулирует TCR-индуцированную транскрипцию гена IL-2 [S. Sawasdikosol., et al., *Immunol Res*, 2012. 54: pp. 262-265].

In vitro НРК1-/-Т-клетки имеют более низкий порог активации TCR, устойчиво пролиферируют, продуцируют повышенное количество цитокинов Th1, НРК1-/- мыши испытывают более тяжелые аутоиммунные симптомы [S. Sawasdikosol., et al., *Immunol Res*, 2012. 54: pp. 262-265]. У человека НРК1 снижался в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с псориатическим артритом или Т-клетках пациентов с системной красной волчанкой (SLE) [Batliwalla F.M., et al., *Mol Med*, 2005. 11 (1-12): стр. 21-9], что указывает на то, что ослабление активности НРК1 может способствовать

аутоиммунитету у пациентов. Кроме того, НРК1 может также контролировать противоопухолевый иммунитет с помощью Т-клеточно-зависимых механизмов. В модели опухоли карциномы легкого Льюиса, продуцирующей PGE2 (простагландин E2), опухоли развивались медленнее у нокаутированных по НРК1 мышей по сравнению с мышами дикого типа [патентная заявка США № 2007/0087988]. Т-клетки с дефицитом НРК1 были более эффективными в контроле роста и метастазирования опухоли, чем Т-клетки дикого типа [Alzabin, S., et al., Cancer Immunol Immunother, 2010. 59 (3): pp. 419-29]. Аналогичным образом, BMDC (дендритные клетки, полученные из костного мозга) от нокаутированных по НРК1 мышей были более эффективными в обеспечении Т-клеточного ответа для эрадикации карциномы легкого Льюиса по сравнению с BMDC дикого типа [Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182 (10): pp. 6187-94]. В целом, НРК1 может быть хорошей мишенью для повышения противоопухолевого иммунитета.

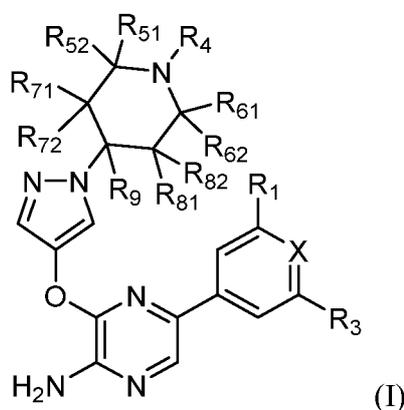
В качестве модуляторов НРК1 WO2016205942 раскрывает бензоимидазолы, WO2018049152A1 раскрывает пиразолопиримидины, WO2018049191A1 раскрывает пиразолопиридоны, и WO2008124849, WO2018049200A1 и WO2018049214A1 раскрывают пиразолопиридины. В WO2019238067 и WO2020103896 описаны пирролопиридины.

Тем не менее, существует необходимость в обеспечении новых ингибиторов киназы НРК1, пригодных для лечения рака.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего изобретения описаны аминопиразиновые соединения Формулы (I) и способы их применения. Первый вариант осуществления содержит следующие аспекты:

Аспект 1: Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где

X представляет собой N или CR<sub>2</sub>, где R<sub>2</sub> выбран из водорода, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-8</sub>

алкинила, галогена, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила,  $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{CONR}^{\text{c}}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{NR}^{\text{c}}\text{COR}^{\text{d}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{-CO}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-SO}_2\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-NR}^{\text{c}}\text{-SO}_2\text{-R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}^{\text{c}}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-NR}^{\text{c}}\text{-CS-NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$  или  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-NR}^{\text{c}}\text{-CO-NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ ; каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^{\text{f}}$ ;

каждый из  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_3$  независимо выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, галогена, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{d}}$ ,  $-\text{SiR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{CONR}^{\text{c}}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{NR}^{\text{c}}\text{COR}^{\text{d}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c}}\text{-CO}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-SO}_2\text{-NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-NR}^{\text{c}}\text{-SO}_2\text{-R}^{\text{d}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}^{\text{c}}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{R}^{\text{d}}$ , или  $-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_{\text{n}}\text{-NR}^{\text{c}}\text{-CO-NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ , где каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^{\text{f}}$ ;

$\text{R}_4$  выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, гетероциклила (такого как моноциклический гетероциклил), содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы в качестве члена(-ов) кольца, где каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила или гетероциклила необязательно замещен  $\text{R}^{\text{f}}$ ;

каждый  $\text{R}^{\text{f}}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, гидрокси,  $-\text{NR}^{\text{lc}}\text{R}^{\text{ld}}$ ,  $-\text{C}_{1-8}$  алкокси или гетероциклила, причем указанный гетероциклил или  $-\text{C}_{1-8}$  алкил необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^{\text{g}}$ , где каждый из  $\text{R}^{\text{lc}}$  и  $\text{R}^{\text{ld}}$  независимо представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-8}$  алкил;

каждый из  $\text{R}_{51}$ ,  $\text{R}_{52}$ ,  $\text{R}_{61}$ ,  $\text{R}_{62}$ ,  $\text{R}_{71}$ ,  $\text{R}_{72}$ ,  $\text{R}_{81}$ ,  $\text{R}_{82}$  и  $\text{R}_9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила или  $-\text{C}_{1-8}$  алкокси; или

$(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{61})$ ,  $(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{62})$ ,  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{61})$  или  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота или серы;

каждый из  $\text{R}^{\text{a}}$  и  $\text{R}^{\text{b}}$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$  алкил или гетероциклил; или

$\text{R}^{\text{a}}$  и  $\text{R}^{\text{b}}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца;

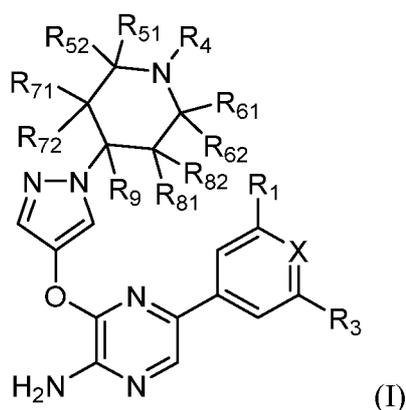
каждый из  $\text{R}^{\text{c}}$ ,  $\text{R}^{\text{d}}$  и  $\text{R}^{\text{e}}$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$  алкил, арил, CN, гидроксил,  $-\text{C}_{1-8}$  алкокси, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или  $-\text{NR}^{\text{lc}}\text{R}^{\text{ld}}$ , где каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^{\text{g}}$ , где каждый из  $\text{R}^{\text{lc}}$  и  $\text{R}^{\text{ld}}$  независимо представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-8}$  алкил;

каждый  $R^g$  независимо выбран из оксо, гидрокси, галогена, галогеналкила (предпочтительно  $CF_3$ ),  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{1-8}$  алкокси, циклоалкила или гетероциклила; и  $n$  каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное углеродное кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила. В некоторых вариантах осуществления ( $R_{51}$  и  $R_{61}$ ), ( $R_{51}$  и  $R_{62}$ ), ( $R_{52}$  и  $R_{61}$ ) или ( $R_{52}$  и  $R_{62}$ ) вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает 1-6 или 1-4 или 1-2 атома углерода. В некоторых вариантах осуществления ( $R_{51}$  и  $R_{61}$ ), ( $R_{51}$  и  $R_{62}$ ), ( $R_{52}$  и  $R_{61}$ ) или ( $R_{52}$  и  $R_{62}$ ) вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает 1-6 или 1-4 или 1-2 атома, выбранных из углерода, кислорода или азота.

В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  представляет собой дейтерированную  $C_{1-8}$  алкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где

$X$  представляет собой  $N$  или  $CR_2$ , где  $R_2$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-8}$  алкинила, галогена, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила,  $NR^cR^d$ ,  $-OR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-CONR^cR^d$ ,  $-CONR^c-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cCOR^d$ ,  $-NR^c-CO-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-SO_2-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-SO_2-R^d$ ,  $-SO_2-NR^c-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CS-NR^dR^e$  или  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ ; каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

каждый из  $R_1$  и  $R_3$  независимо выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила, галогена, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила,  $-NR^cR^d$ ,  $-OR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-$

$\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-CONR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{CONR}^c\text{-(CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{COR}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{-CO-(CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-SO}_2\text{-NR}^c\text{R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{-SO}_2\text{-R}^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}^c\text{-(CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^d$ , или  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)\text{-NR}^c\text{-CO-NR}^d\text{R}^e$ , где каждый из указанного  $\text{-C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^f$ ;

$\text{R}_4$  выбран из водорода,  $\text{-C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, гетероциклила (такого как моноциклический гетероциклил), содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы в качестве член(-ов) кольца, где каждый из указанного  $\text{-C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила или гетероциклила необязательно замещен  $\text{R}^f$ ;

каждый  $\text{R}^f$  независимо выбран из оксо, галогена,  $\text{-C}_{1-8}$  алкила, гидрокси,  $\text{-C}_{1-8}$  алкокси или гетероциклила, причем указанный гетероциклил или  $\text{-C}_{1-8}$  алкил необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^g$ ;

каждый из  $\text{R}_{51}$ ,  $\text{R}_{52}$ ,  $\text{R}_{61}$ ,  $\text{R}_{62}$ ,  $\text{R}_{71}$ ,  $\text{R}_{72}$ ,  $\text{R}_{81}$ ,  $\text{R}_{82}$  и  $\text{R}_9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $\text{-C}_{1-8}$  алкила или  $\text{-C}_{1-8}$  алкокси; или

$(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{61})$ ,  $(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{62})$ ,  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{61})$  или  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота или серы;

каждый из  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  независимо представляет собой водород,  $\text{-C}_{1-8}$  алкил или гетероциклил; или

$\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца;

каждый из  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$  и  $\text{R}^e$  независимо представляет собой водород,  $\text{-C}_{1-8}$  алкил, арил, CN, гидроксил,  $\text{-C}_{1-8}$  алкокси, циклоалкил, гетероциклил или  $-\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ , где каждый из указанного  $\text{-C}_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила или гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^g$ , где каждый из  $\text{R}^{1c}$  и  $\text{R}^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $\text{-C}_{1-8}$  алкил;

каждый  $\text{R}^g$  независимо выбран из оксо, гидрокси, галогена, галогеналкила,  $\text{-C}_{1-8}$  алкила,  $\text{-C}_{1-8}$  алкокси, циклоалкила или гетероциклила; и

$n$  каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное углеродное кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила. В некоторых вариантах осуществления  $(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{61})$ ,  $(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{62})$ ,  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{61})$  или  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает 1-6 или 1-4 или 1-2 атома углерода. В некоторых вариантах

осуществления ( $R_{51}$  и  $R_{61}$ ), ( $R_{51}$  и  $R_{62}$ ), ( $R_{52}$  и  $R_{61}$ ) или ( $R_{52}$  и  $R_{62}$ ) вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероцикл, где мостик включает 1-6 или 1-4 или 1-2 атома, выбранных из углерода, кислорода или азота.

Аспект 2: Соединение согласно аспекту 1, где

X представляет собой N или  $CR_2$ , где  $R_2$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-8}$  алкинила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, 3-7-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,  $-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_nR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-CONR^cR^d$ ,  $-CONR^c-(CR^aR^b)_nR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cCOR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-SO_2-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ ,  $(CR^aR^b)_n-NR^c-CS-NR^dR^e$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-SO_2-R^d$  или  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ , причем каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила, 3-7-членного гетероцикла или 5-6-членного гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

$R_1$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила, галогена,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,  $-NR^cR^d$  или  $-OR^d$ ; причем каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероарила или 3-7-членного гетероцикла необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

$R_3$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, кремния или необязательно окисленной серы, в качестве члена(-ов) кольца,  $(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-CONR^cR^d$ ,  $-SiR^aR^bR^c$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cCOR^d$ ,  $-CONR^c-(CR^aR^b)_nR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-SO_2-NR^cR^d$ ,  $-SO_2-NR^c-(CR^aR^b)_nR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-SO_2-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ , или  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ , где указанный  $-C_{1-8}$  алкил,  $C_{3-7}$  циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

$R_4$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца; причем каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила или 3-7-членного гетероцикла необязательно замещен  $R^f$ ;

каждый  $R^f$  независимо выбран из оксо, галогена, гидроксид,  $-NR^{1c}R^{1d}$ ,  $-C_{1-8}$  алкокси, 3-7-членного гетероцикла, причем указанный гетероцикл или  $-C_{1-8}$  алкил

необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^g$ , где каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-8}$  алкил;

каждый из  $R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{71}$ ,  $R_{72}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{82}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила или  $-C_{1-8}$  алкокси; или

$(R_{51}$  и  $R_{61})$ ,  $(R_{51}$  и  $R_{62})$ ,  $(R_{52}$  и  $R_{61})$  или  $(R_{52}$  и  $R_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклический мостик, где мостик включает 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота или серы;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-8}$  алкил или гетероциклический мостик; или

$R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца;

каждый из  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-8}$  алкил, 5-6-членный гетероарил, арил, CN, гидроксил,  $-C_{1-8}$  алкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкил, 3-7-членный гетероциклический мостик, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, или  $-NR^{1c}R^{1d}$ ; каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила, 5-6-членного гетероарила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила или 3-7-членного гетероциклического мостика необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^g$ , где каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-8}$  алкил; каждый  $R^g$  независимо выбран из оксо, гидрокси, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{1-8}$  алкокси или 3-7-членного гетероциклического мостика; и

$n$  каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  представляет собой 3-7-членный моноциклический гетероциклический мостик. В некоторых вариантах осуществления  $(R_{51}$  и  $R_{61})$ ,  $(R_{51}$  и  $R_{62})$ ,  $(R_{52}$  и  $R_{61})$  или  $(R_{52}$  и  $R_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклический мостик, где мостик включает 1-6 или 1-4 или 1-2 атома, выбранных из углерода или кислорода.

В некоторых вариантах осуществления  $X$  представляет собой N или  $CR_2$ , где  $R_2$  выбран из водорода, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-8}$  алкинила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, 3-7-членного гетероциклического мостика, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,  $-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-CONR^cR^d$ ,  $-CONR^c-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cCOR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-SO_2-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ , -

$(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{-CS-NR}^d\text{R}^e$  или  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{-SO}_2\text{-R}^d$ ; причем каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, арила, 3-7-членного гетероциклила или 5-6-членного гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^f$ ;

$\text{R}_1$  выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила, галогена,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  или  $-\text{OR}^d$ ; причем каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^f$ ;

$\text{R}_3$  выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-CONR}^c\text{R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{COR}^d$ ,  $\text{CONR}^c\text{-(CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-SO}_2\text{-NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}^c\text{-(CR}^a\text{R}^b)_n\text{-R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{-SO}_2\text{-R}^d$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{-CO-NR}^d\text{R}^e$ , или  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-NR}^c\text{R}^d$ , где указанный  $-\text{C}_{1-8}$  алкил необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^f$ ;

$\text{R}_4$  выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца; причем каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен  $\text{R}^f$ ;

причем каждый  $\text{R}^f$  независимо выбран из оксо, галогена, гидроксид,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $-\text{C}_{1-8}$  алкокси, 3-7-членного гетероциклила; причем указанный гетероциклил или  $-\text{C}_{1-8}$  алкил необязательно замещен по меньшей мере одним  $\text{R}^g$ ;

каждый из  $\text{R}_{51}$ ,  $\text{R}_{52}$ ,  $\text{R}_{61}$ ,  $\text{R}_{62}$ ,  $\text{R}_{71}$ ,  $\text{R}_{72}$ ,  $\text{R}_{81}$ ,  $\text{R}_{82}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-\text{C}_{1-8}$  алкила или  $-\text{C}_{1-8}$  алкокси; или

$(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{61})$ ,  $(\text{R}_{51}$  и  $\text{R}_{62})$ ,  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{61})$  или  $(\text{R}_{52}$  и  $\text{R}_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота или серы;

каждый из  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$  алкил или гетероциклил; или

$\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца;

каждый из  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$  и  $\text{R}^e$  независимо представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$  алкил, арил, CN, гидроксил,  $-\text{C}_{1-8}$  алкокси,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, или  $-\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ ; причем каждый из указанного  $-\text{C}_{1-8}$  алкила,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, арила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен по

меньшей мере одним  $R^g$ ; где каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-8}$  алкил; причем каждый  $R^g$  независимо выбран из оксо, гидроксид, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{1-8}$  алкокси или 3-7-членного гетероцикла; и

n каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  представляет собой 3-7-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления ( $R_{51}$  и  $R_{61}$ ), ( $R_{51}$  и  $R_{62}$ ), ( $R_{52}$  и  $R_{61}$ ) или ( $R_{52}$  и  $R_{62}$ ) вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероцикл, где мостик включает 1-6 или 1-4 или 1-2 атома, выбранных из углерода или кислорода.

Аспект 3: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где

$R_1$  выбран из галогена,  $-NR^cR^d$  или  $-OR^c$ ,  $-C_{1-4}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, 4-6-членного C-связанного гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, кремния или серы, 4-6-членного Si-связанного гетероцикла, содержащего 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, 5-, 6- или 7-членного N-связанного гетероцикла, содержащего 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца или 5-6-членного гетероарила;

где каждый из указанного  $-C_{1-4}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, 4-6-членного C-связанного гетероцикла, 4-6-членного Si-связанного гетероцикла или 5-, 6- или 7-членного N-связанного гетероцикла или 5-6-членного гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксид, оксо,  $-NH(C_{1-4}$  алкила) или  $-C_{1-4}$  алкила; каждый из  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанный  $-C_{1-4}$  алкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном или гидроксидом; и/или указанный 4-6-членный C-связанный гетероцикл или 4-6-членный Si-связанный гетероцикл, указанный гетероцикл необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, гидроксидом,  $-NH(CH_3)$  или оксо; и/или указанный 5-, 6- или 7-членный N-связанный гетероцикл необязательно замещен  $-C_{1-4}$  алкилом (предпочтительно метилом); и/или указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен  $-C_{1-4}$  алкилом (предпочтительно метилом). Предпочтительно 5-6-членный N-связанный гетероцикл представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолин или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, гидроксид или  $-C_{1-4}$  алкилом. Предпочтительно 4-6-членный C-связанный гетероцикл представляет собой тетрагидрофуранил, пирролидин-2-ил или пирролидин-3-ил, оксетанил или

тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, оксо-,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  алкил) или  $-\text{C}_{1-4}$  алкилом. Предпочтительно 4-6-членный Si-связанный гетероцикл представляет собой силетанил или силоланил, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой.

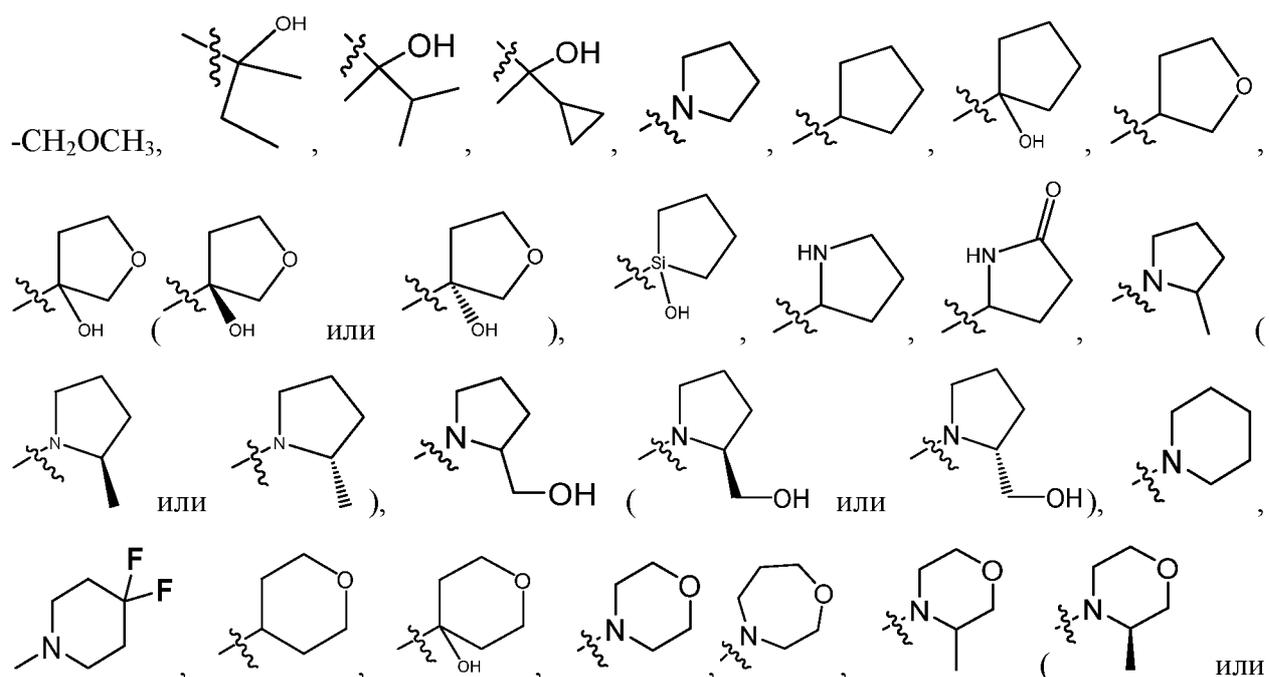
В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}_1$  выбран из галогена,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  или  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила или 5-, 6- или 7-членного N-связанного гетероцикла, содержащего 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,

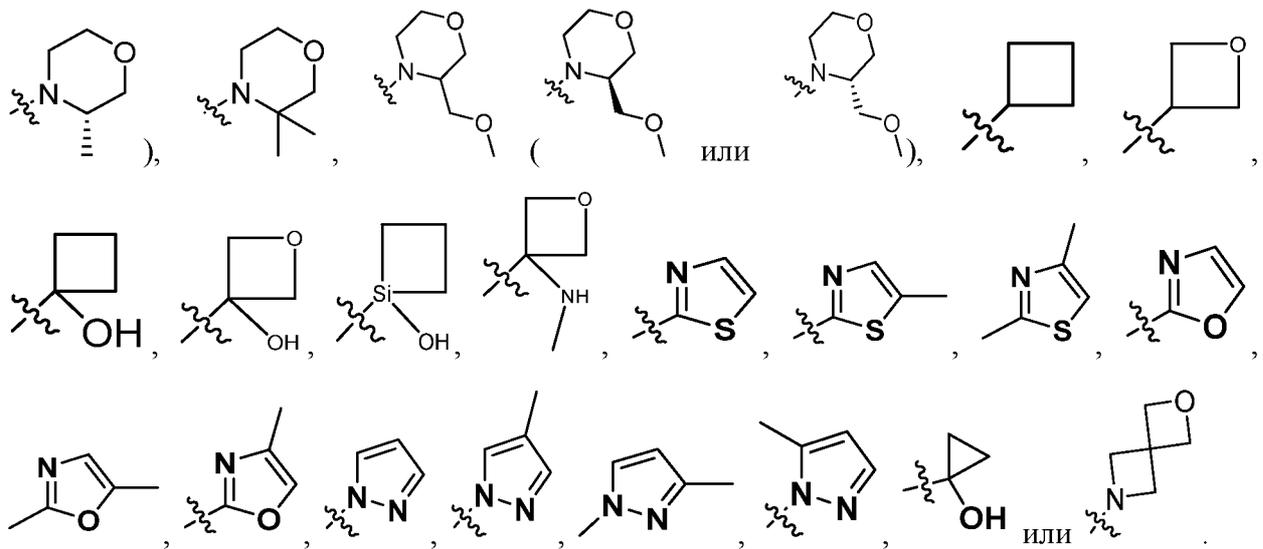
где каждый из указанных  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила или 5-, 6- или 7-членного N-связанного гетероцикла необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена или  $-\text{C}_{1-4}$  алкила; каждый из  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  независимо представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанный  $-\text{C}_{1-4}$  алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, и/или указанный 5-6-членный N-связанный гетероцикл необязательно замещен  $-\text{C}_{1-4}$  алкилом (предпочтительно метилом). Предпочтительно 5-6-членный N-связанный гетероцикл представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолин или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен галогеном или  $-\text{C}_{1-4}$  алкилом.

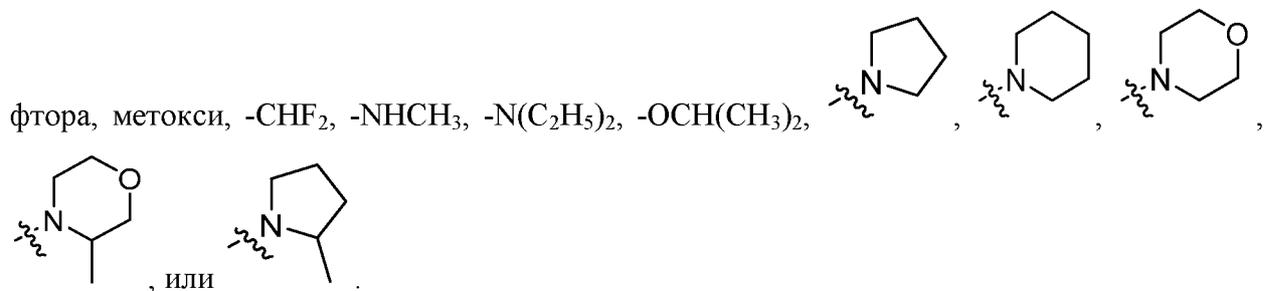
Аспект 4: Соединение согласно любому из аспектов 1-3, где

$\text{R}_1$  выбран из водорода, метила, трет-бутила, этила, н-пропила, изо-пропила, циклопропила, 2-метилпропила, бутила, пентила, гексила, хлора, фтора, метокси,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,





В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> выбран из водорода, метила, трет-бутила, этила, н-пропила, изо-пропила, 2-метилпропила, бутила, пентила, гексила, хлора,



Аспект 5: Соединение согласно любому из аспектов 1-4, где

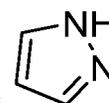
X представляет собой  $-\text{CR}_2$ , где R<sub>2</sub> выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, арила, 5-6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONHR}^d$ ,  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^d$ ,  $-\text{CONH}-\text{R}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHCOR}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^d$ ,  $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NHR}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}^d\text{R}^e$ , или  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^d$ ; где каждый из указанного арила, 5-6-членного гетероарила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила или оксо; и n равно 1 или 2;

каждый из R<sup>d</sup> и R<sup>e</sup> независимо выбран из водорода, гидроксид,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, фенила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкокси,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероциклила, 5-6-членного гетероарила или  $-\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ , где каждый из указанного  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкилом или оксо;

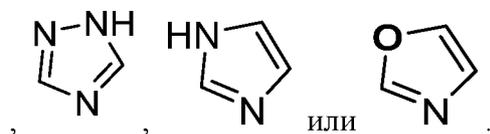
каждый из R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^d$  представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из кислорода, азота, кремния или необязательно окисленной серы, и необязательно замещенный галогеном или  $-C_{1-4}$  алкилом. В дополнительных вариантах осуществления  $R^d$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино, морфолинил или тетрагидропиранил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^d$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий один или два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и необязательно замещенный по меньшей мере одним галогеном и/или  $-C_{1-4}$  алкилом. В дополнительных вариантах осуществления  $R^d$  представляет собой

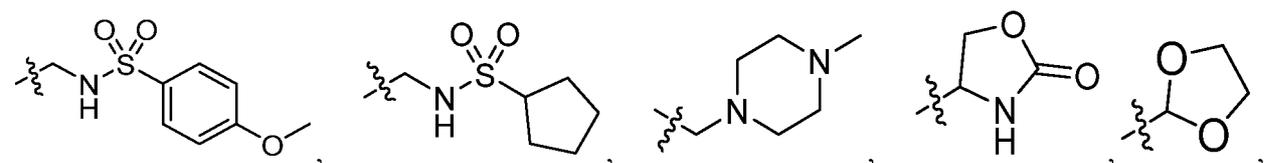
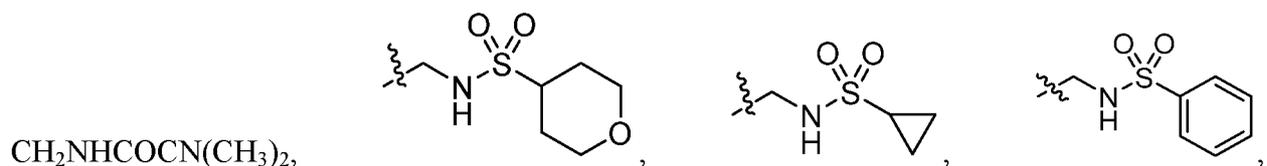
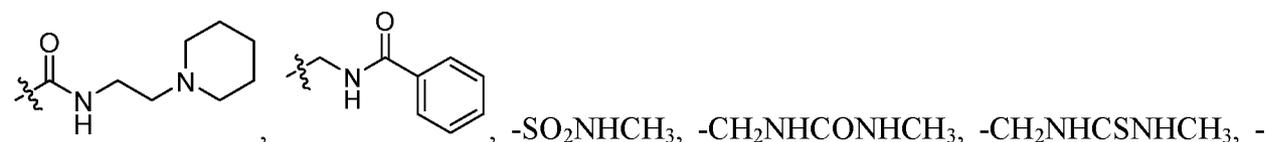
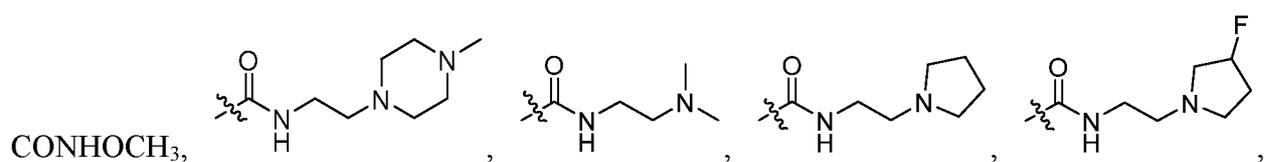


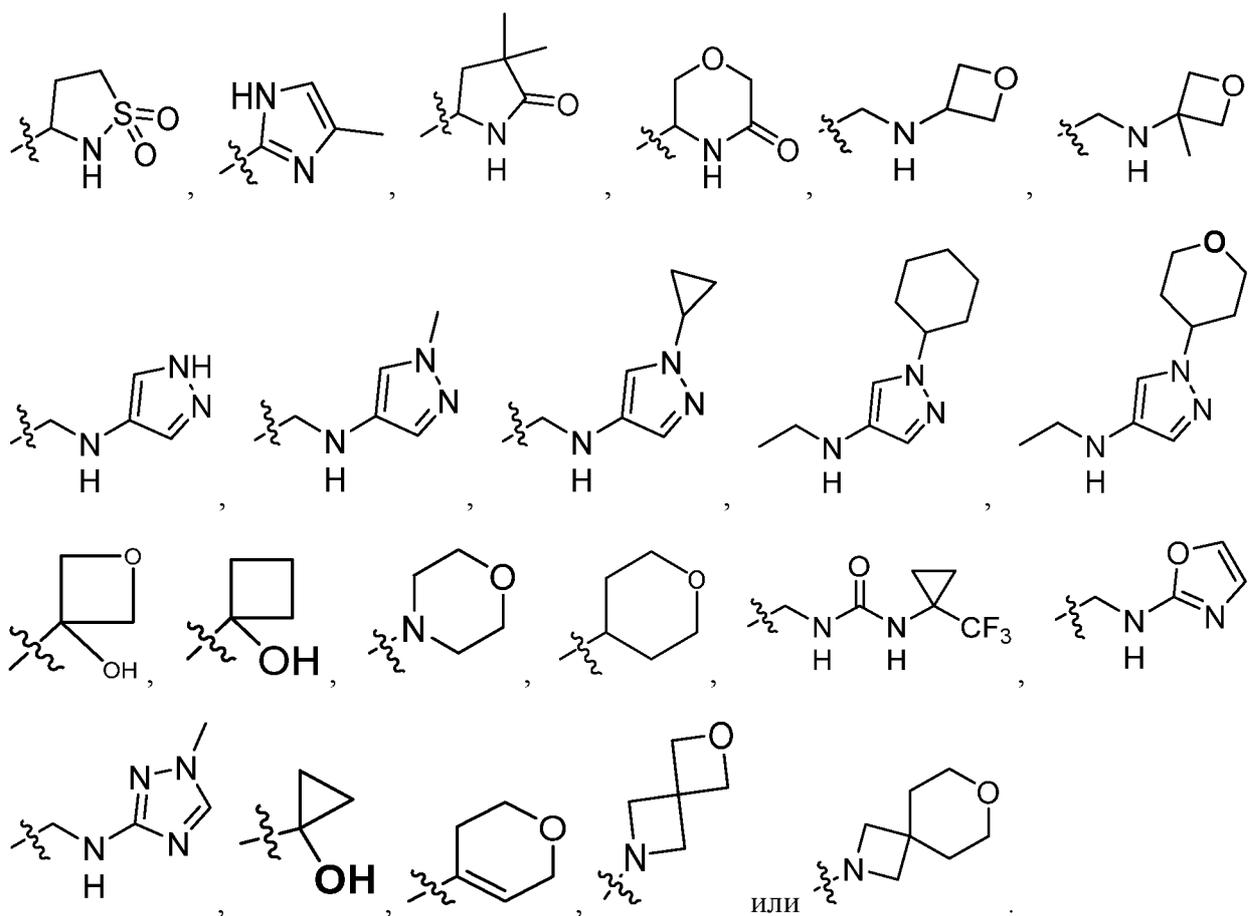
$C_{1-4}$  алкилом. В дополнительных вариантах осуществления  $R^d$  представляет собой



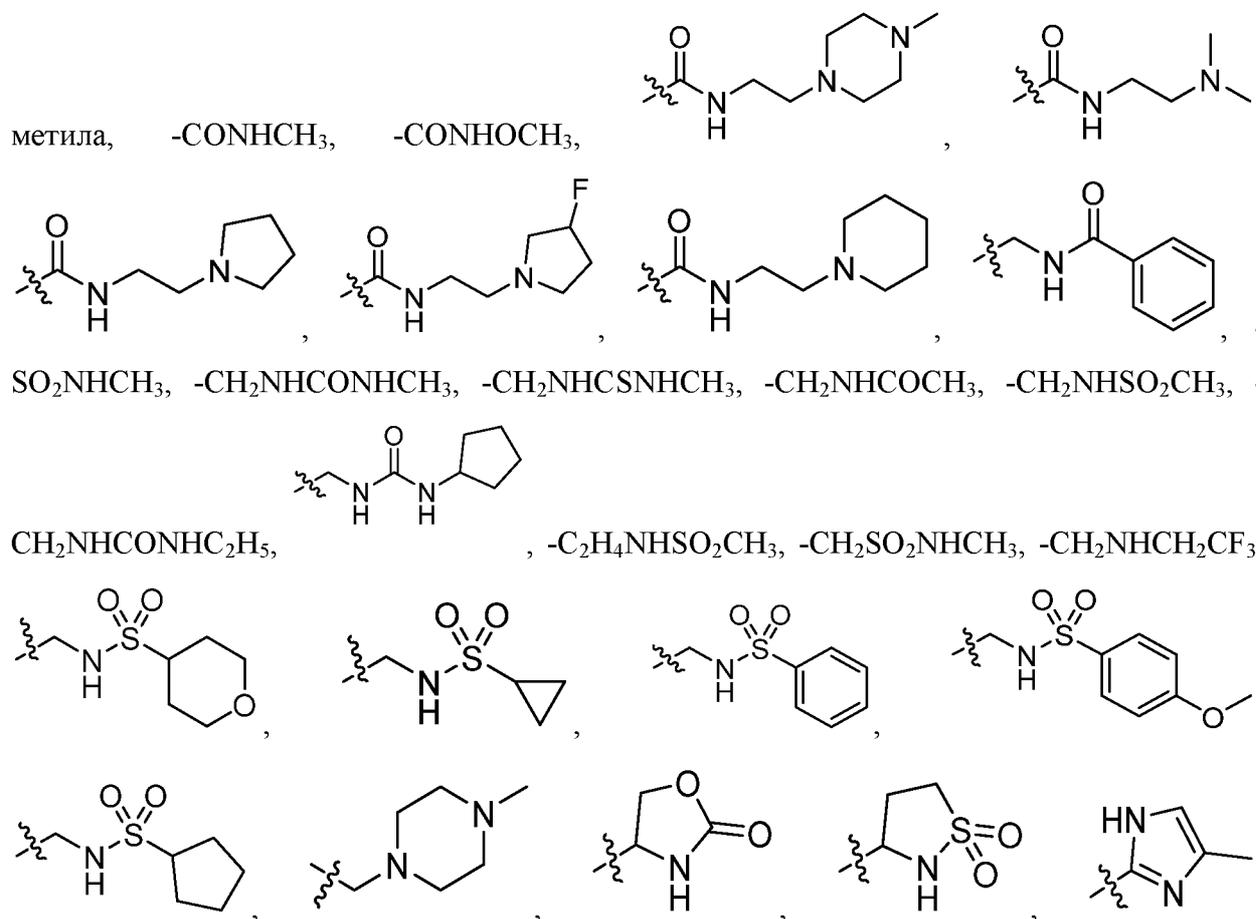
Аспект 6: Соединение согласно аспекту 5, где

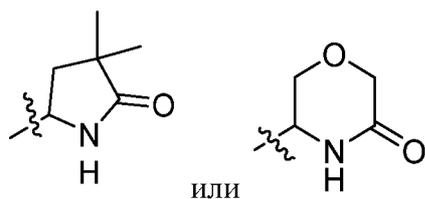
$R_2$  выбран из водорода, гидроксила, метил, галогена, , ,  $-\text{CONHCH}_3$ , -





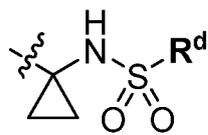
В некоторых вариантах осуществления, R<sub>2</sub> выбран из водорода, гидроксила,





Аспект 7: Соединение согласно любому из аспектов 1-6, где

$R_3$  выбран из водорода,  $-C_{1-4}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего один или три гетероатома, выбранных из азота, кислорода, кремния или серы,  $-(CH_2)_n-CONHR^d$ ,  $-CONH-(CH_2)_n-R^d$ ,  $-CONH-R^d$ ,  $-(CH_2)_n-NHCOR^d$ ,  $-SO_2-NH-(CH_2)_n-R^d$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NHR^d$ ,  $-(CH_2)_n-NH-CO-NR^dR^e$ ,  $-(CH_2)_n-NH-SO_2-R^d$ ,  $-SiR^aR^bR^c$ ,



, или 5-6-членного гетероарила, где указанный  $-C_{1-4}$  алкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен  $-C_{1-4}$  алкилом, галогеном, оксо или гидроксидом;

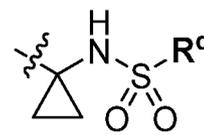
$n$  равен 0, 1 или 2;

каждый из  $R^d$  и  $R^e$  независимо выбран из водорода,  $-C_{1-4}$  алкила, фенила,  $-C_{1-4}$  алкокси, CN,  $C_{3-6}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила или  $-NR^{1c}R^{1d}$ , где каждый из указанного  $-C_{1-4}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, арила или 5-6-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним из  $-C_{1-4}$  алкила, галогена или оксо; и каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $C_{3-6}$  циклоалкил выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила.

В некоторых вариантах осуществления 4-6-членный гетероциклил выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, силетанила, пирролидинила, пиперидинила, азетидинила, силоланила, морфолинила или оксазолидинила.

В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  выбран из водорода,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-(CH_2)_n-CONHR^d$ ,  $-CONH-(CH_2)_n-R^d$ ,  $-CONH-R^d$ ,  $-(CH_2)_n-NHCOR^d$ ,  $-SO_2-NH-(CH_2)_n-R^d$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NHR^d$ ,  $-(CH_2)_n-NH-CO-NR^dR^e$ ,  $-(CH_2)_n-NH-SO_2-R^d$  или



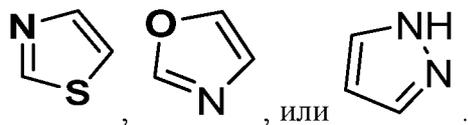
, где указанный  $-C_{1-4}$  алкил необязательно замещен галогеном или гидроксидом;

$n$  равен 0, 1 или 2;

каждый из  $R^d$  и  $R^e$  независимо выбран из водорода,  $-C_{1-4}$  алкила, фенила,  $-C_{1-4}$  алкокси, CN,  $C_{3-6}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила или  $-NR^{1c}R^{1d}$ , где каждый из указанного  $-C_{1-4}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, арила или 5-6-членного гетероциклила

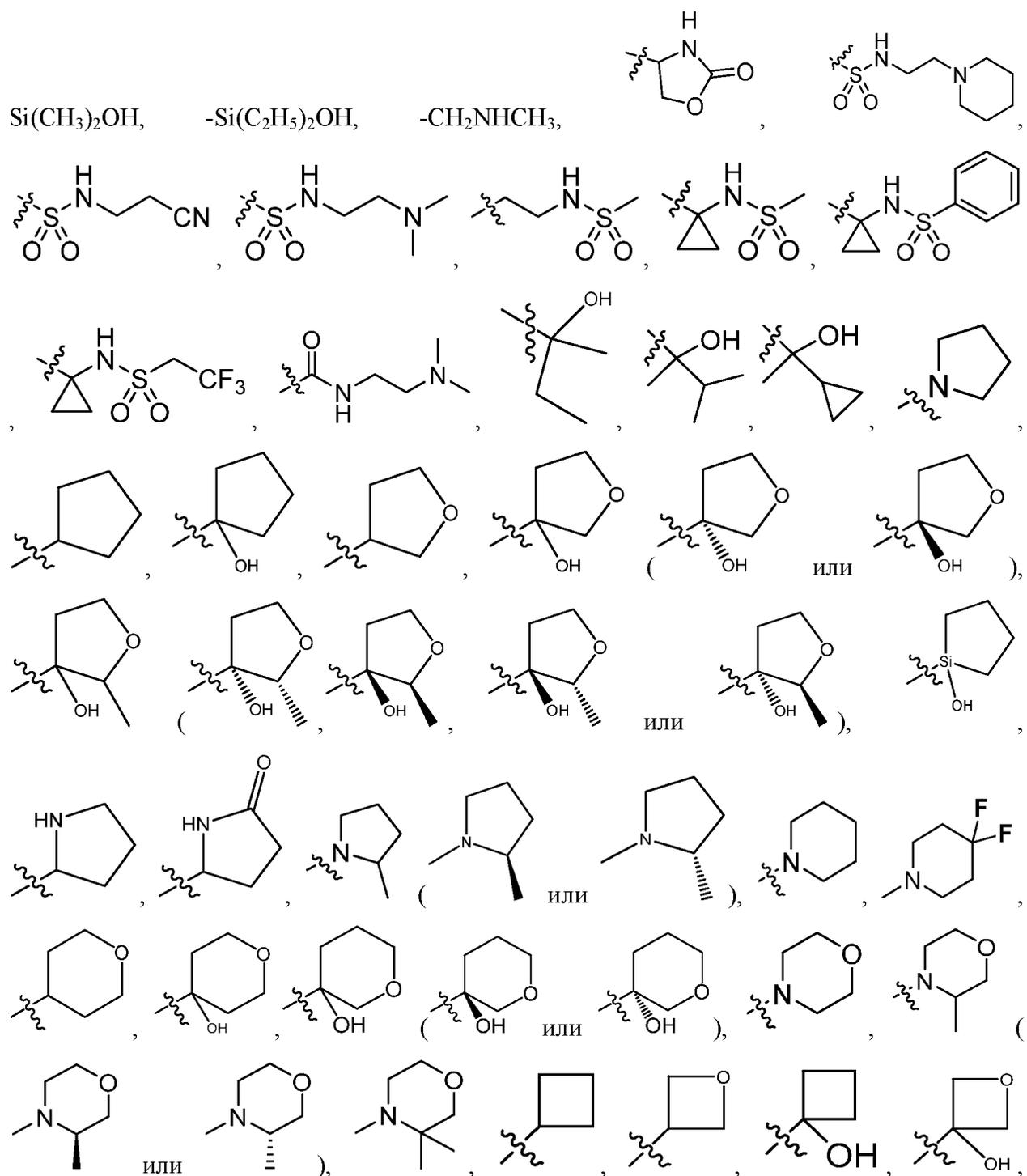
необязательно замещен по меньшей мере одним из  $-C_{1-4}$  алкила, галогена или оксо; и каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

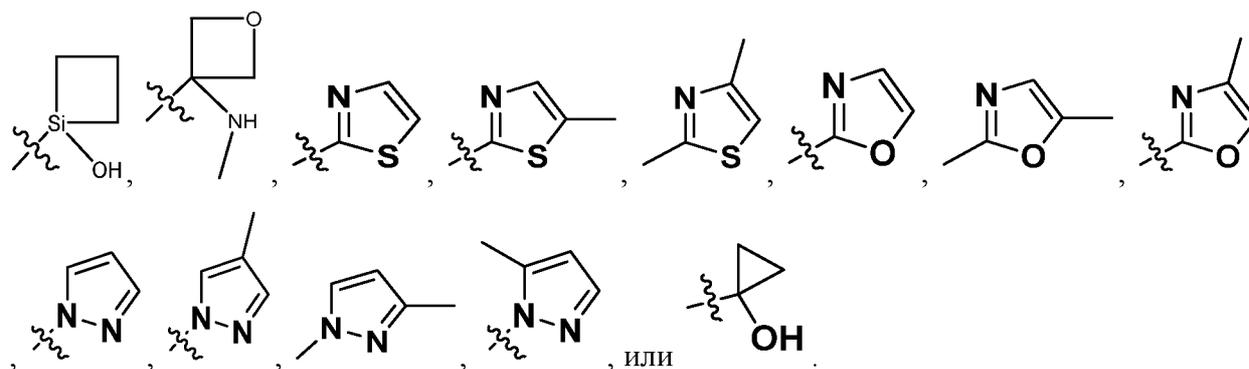
В некоторых вариантах осуществления, 5-6-членный гетероарил выбран из



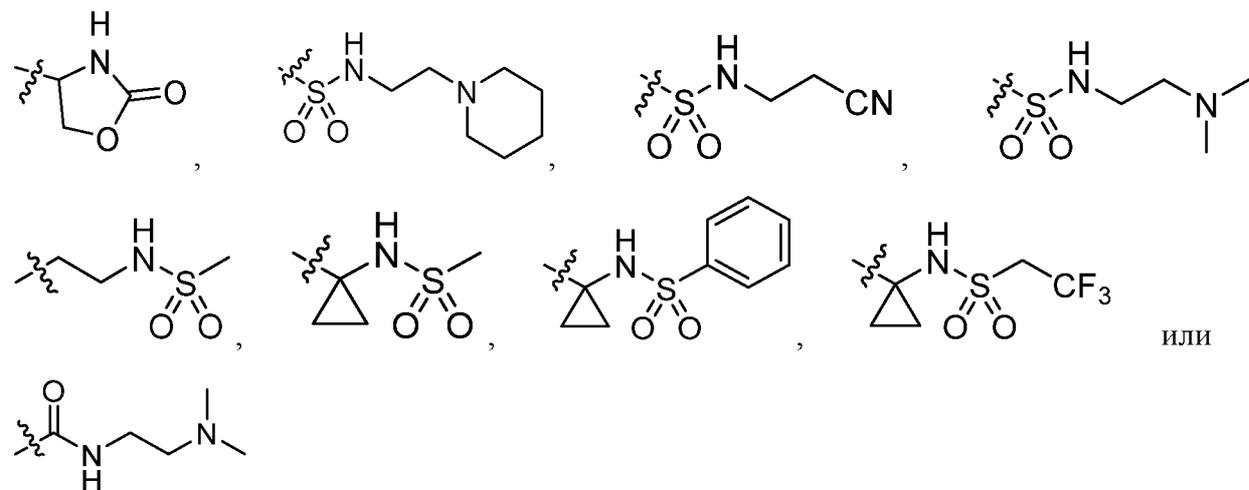
Аспект 8. Соединение согласно аспекту 7, где

$R_3$  выбран из метила, этила, пропила, циклопропила,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(OH)(CH_3)_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHC_2H_5$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ,  $-C(OH)(CF_3)_2$ ,  $-C(OH)(CH_3)_2$ ,





В некоторых вариантах осуществления,  $R_3$  выбран из метила,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ ,



Аспект 9: Соединение согласно любому из аспектов 1-8, где  $R_4$  выбран из  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила или  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 4-6-членным моноциклическим гетероциклом.

В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  представляет собой дейтерированную  $\text{C}_{1-4}$  алкильную группу.

Аспект 10: Соединение согласно любому из аспектов 1-9, где

$R_4$  выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила или  (оксетан-3-илметила).

В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  представляет собой  $\text{CD}_3$  или  $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ .

Аспект 11: Соединение согласно любому из аспектов 1-10, где

$R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{61}$ , и  $R_{62}$  представляют собой водород.

Аспект 12: Соединение согласно любому из аспектов 1-11, где

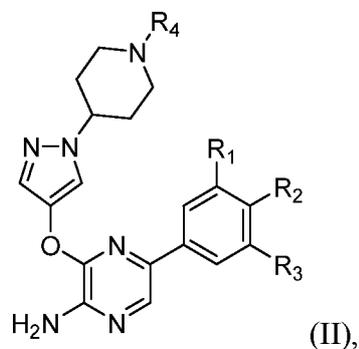
$R_{51}$  и  $R_{61}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 8-членный мостиковый гетероцикл, где мостик включает два атома углерода (т.е.  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); и  $R_{52}$

и R<sub>62</sub> представляют собой водород.

Аспект 13: Соединение согласно любому из аспектов 1-12, где

R<sub>71</sub>, R<sub>72</sub>, R<sub>81</sub> и R<sub>82</sub> и R<sub>9</sub> представляют собой водород.

Аспект 14: Соединение согласно любому из аспектов 1-13, которое представляет собой Формулу (II),



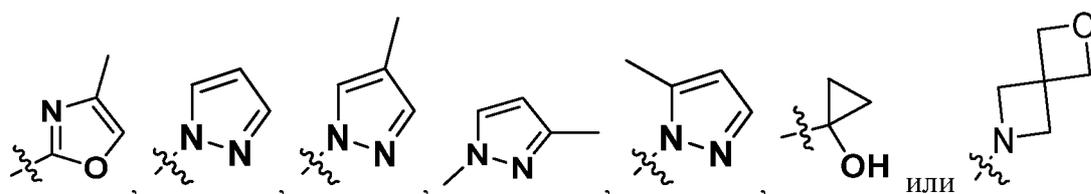
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> определены как в настоящем документе в аспектах 1-13.

В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой 3-7-членный гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца.

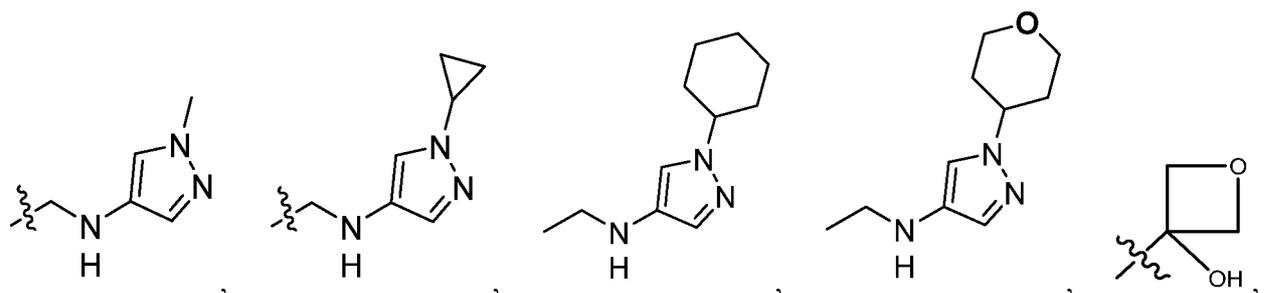
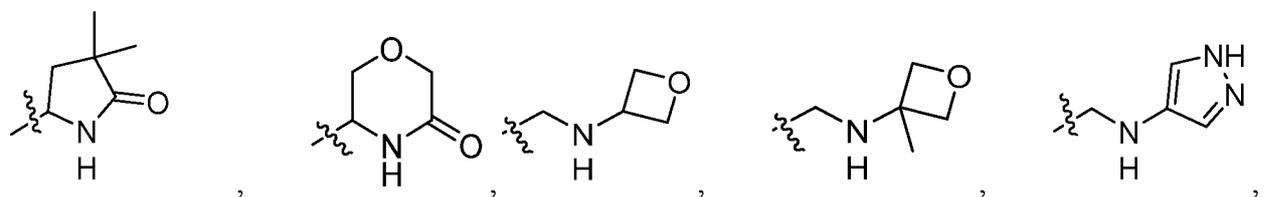
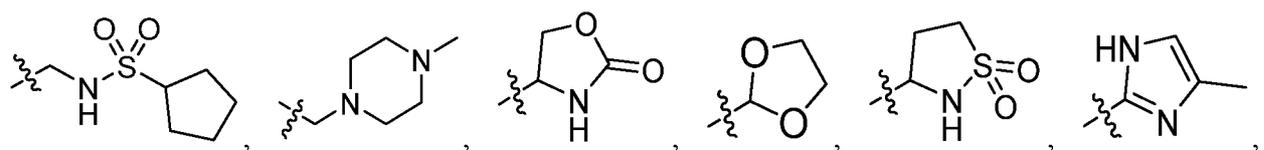
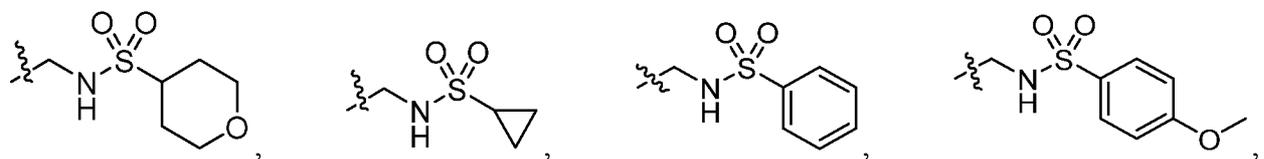
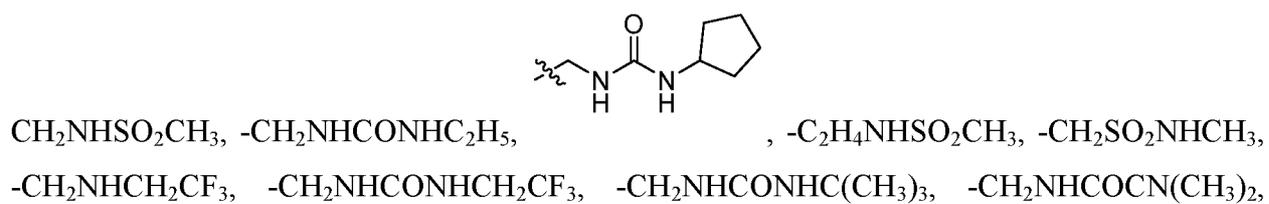
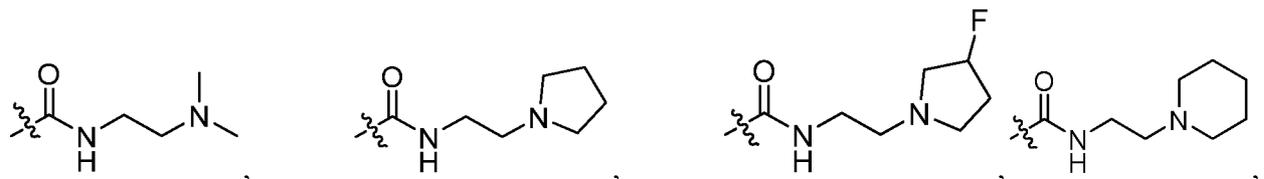
В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, выбранный из пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, имидазолидин-2-ила, имидазолидин-4-ила, пиразолидин-2-ила, пиразолидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, 2,5-пиперазина, пирана, морфолина, морфолин-2-ила, морфолин-3-ила, оксиранила, азиридин-1-ила, азиридин-2-ила, азокан-1-ила, азокан-2-ила, азокан-3-ила, азокан-4-ила, азокан-5-ила, тирианила, азетидин-1-ила, азетидин-2-ила, азетидин-3-ила, оксетанила, тиетанила, 1,2-дйтиетанила, 1,3-дйтиетанила, дигидропиридинила, тетрагидропиридинила, тиоморфолина, тиоксанила, пиперазина, гомопиперазина, гомопиперидинила, азепан-1-ила, азепан-2-ила, азепан-3-ила, азепан-4-ила, оксепанила, тиепанила, 1,4-оксатианила, 1,4-диоксепанила, 1,4-оксатиепанила, 1,4-оксазепанила, 1,4-дйтиепанила, 1,4-тиазепанила и 1,4-диазепанил, 1,4-дйтианила, 1,4-азатианила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, дигидротиенила, дигидропирианила, дигидрофурианила, тетрагидрофурианила, тетрагидротиенила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила, 1-пирролинила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, 1,4-диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, пиразолидинила, дйтианила, дйтиоланила, пиразолидинила, имидазолинила, пиримидинонила, 1,1-диоксотиморфолина, оксазолидинила или оксазолидин-4-ила;

где 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно замещен по меньшей

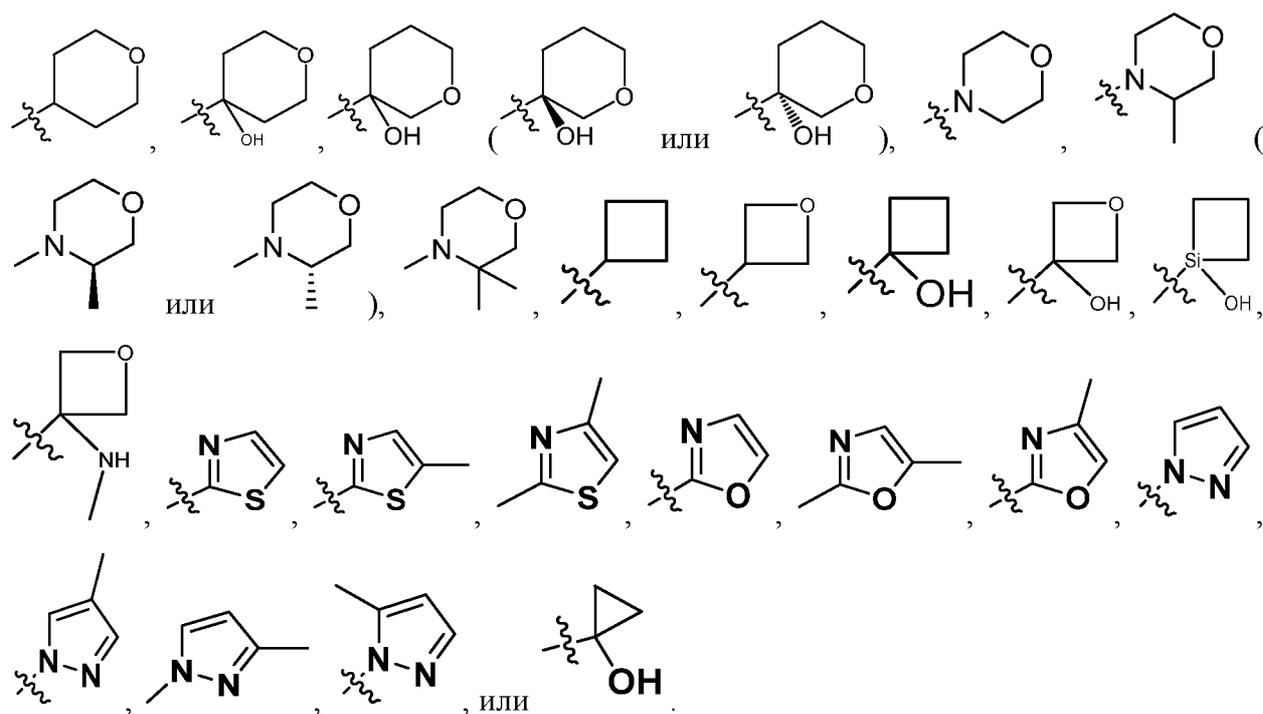




В неоторых вариантах осуществления,  $R_2$  выбран из водорода, гидроксила, метила,



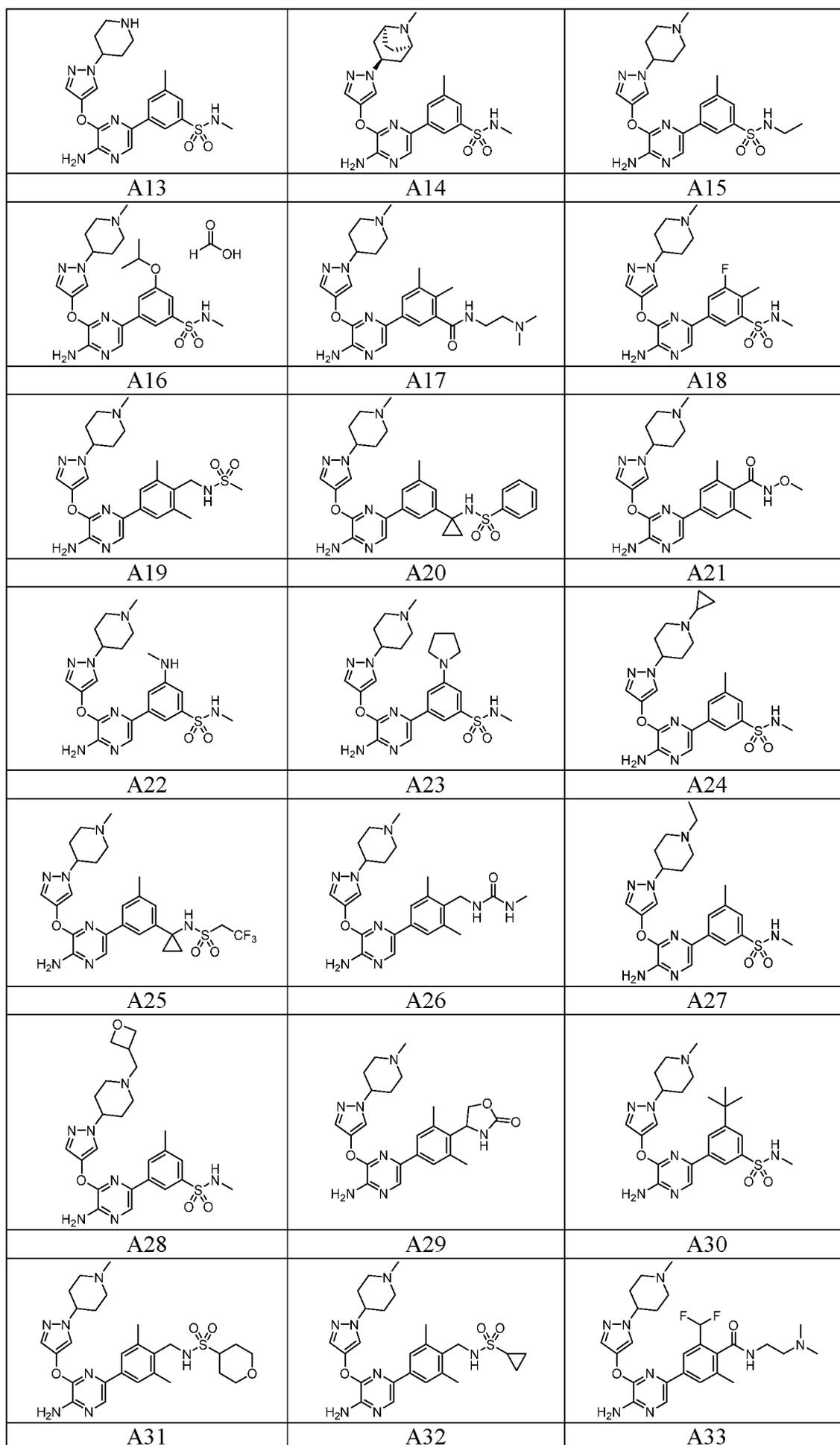


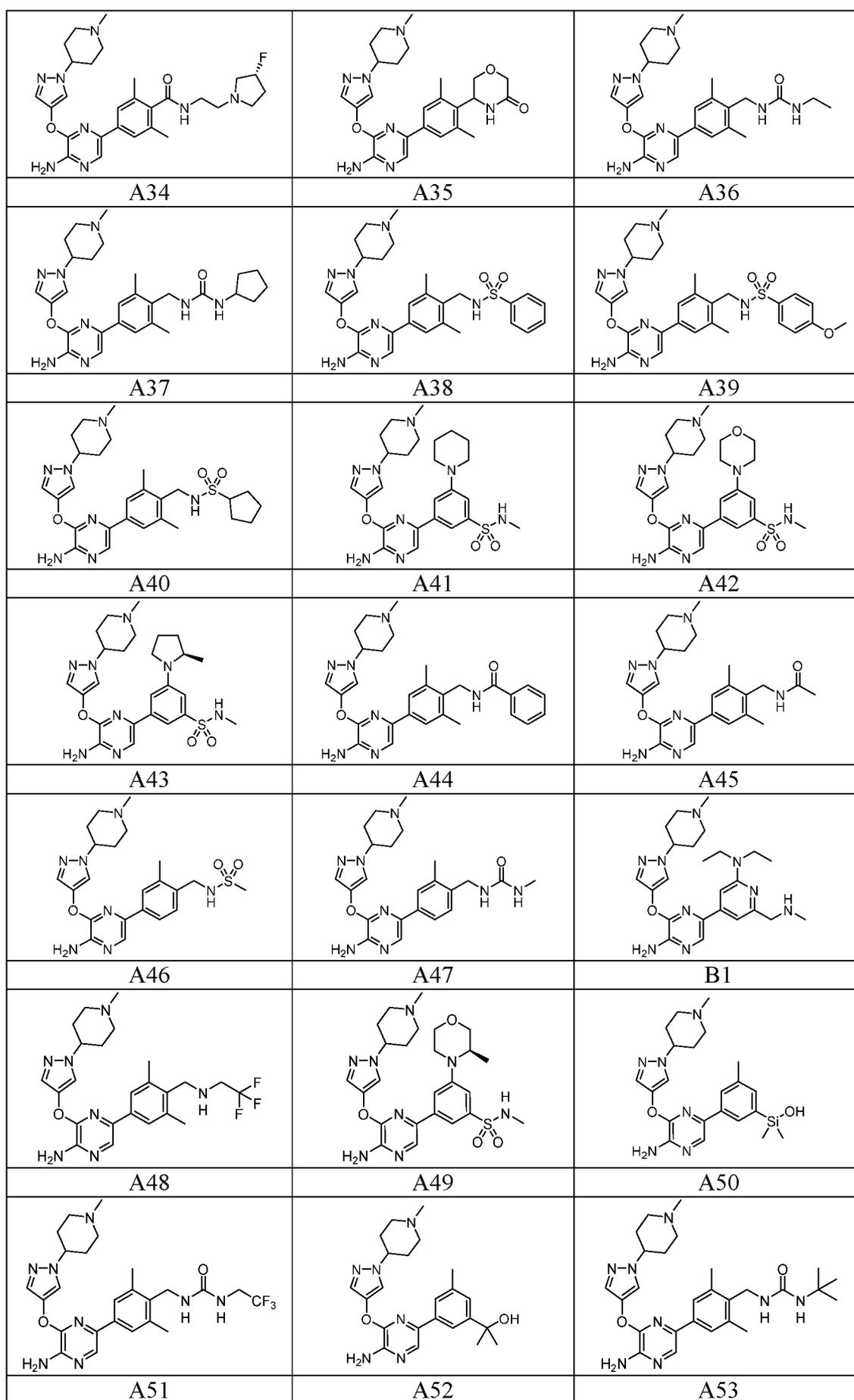


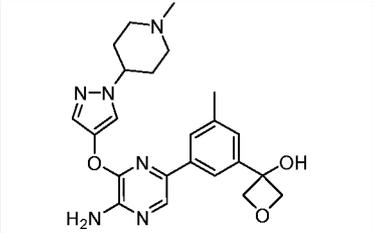
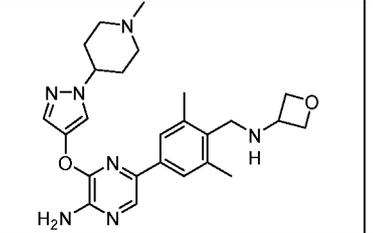
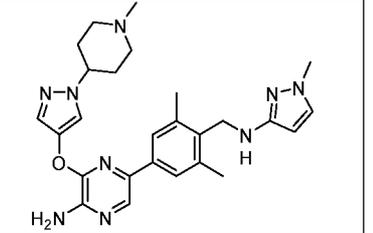
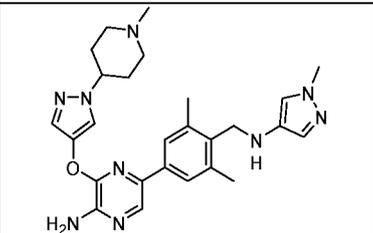
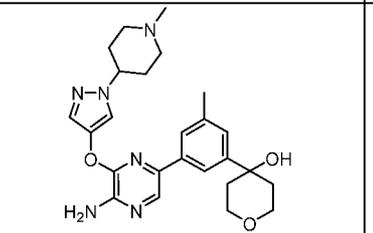
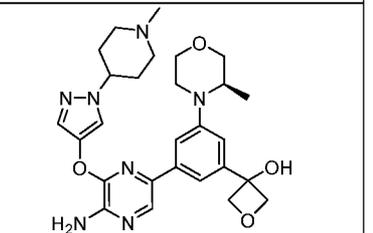
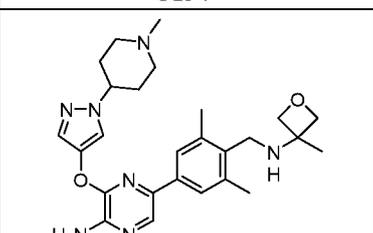
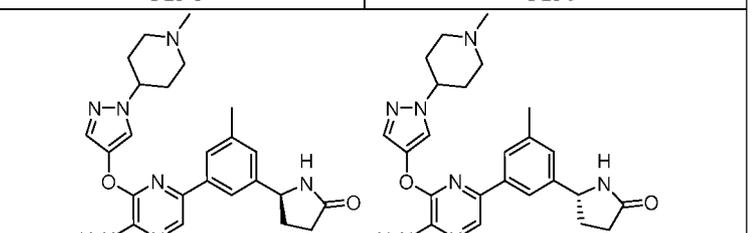
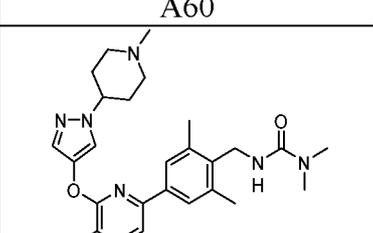
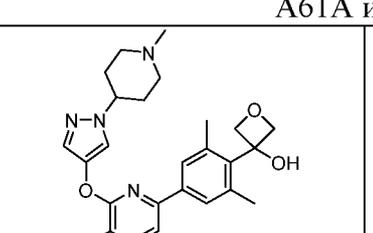
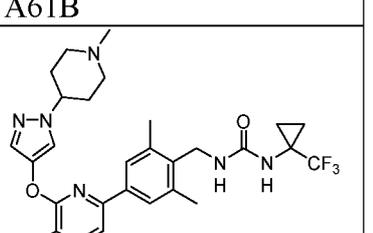
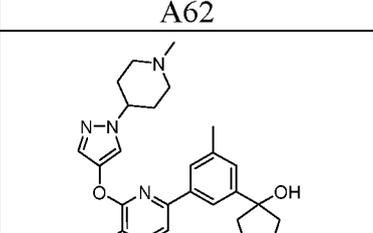
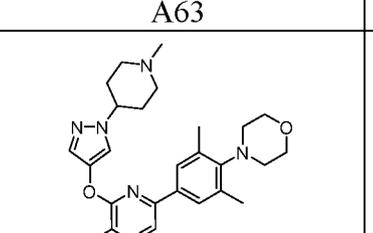
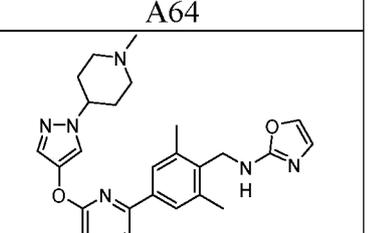
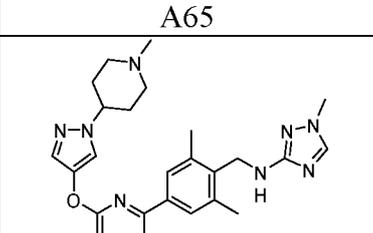
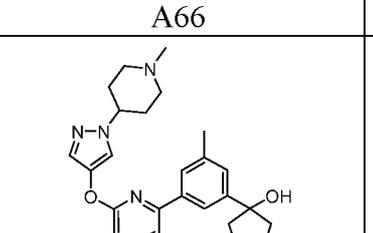
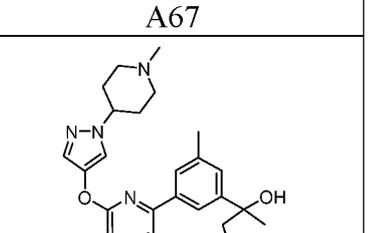
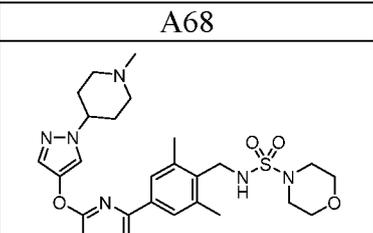
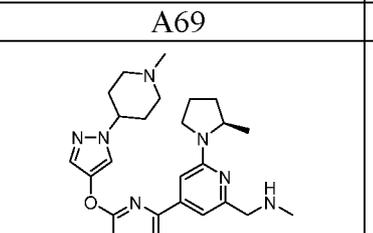
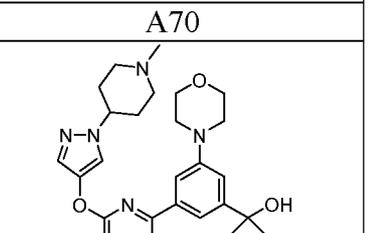
В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> выбран из C<sub>3-6</sub> циклоалкила или -C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 4-6-членным моноциклическим гетероциклом.

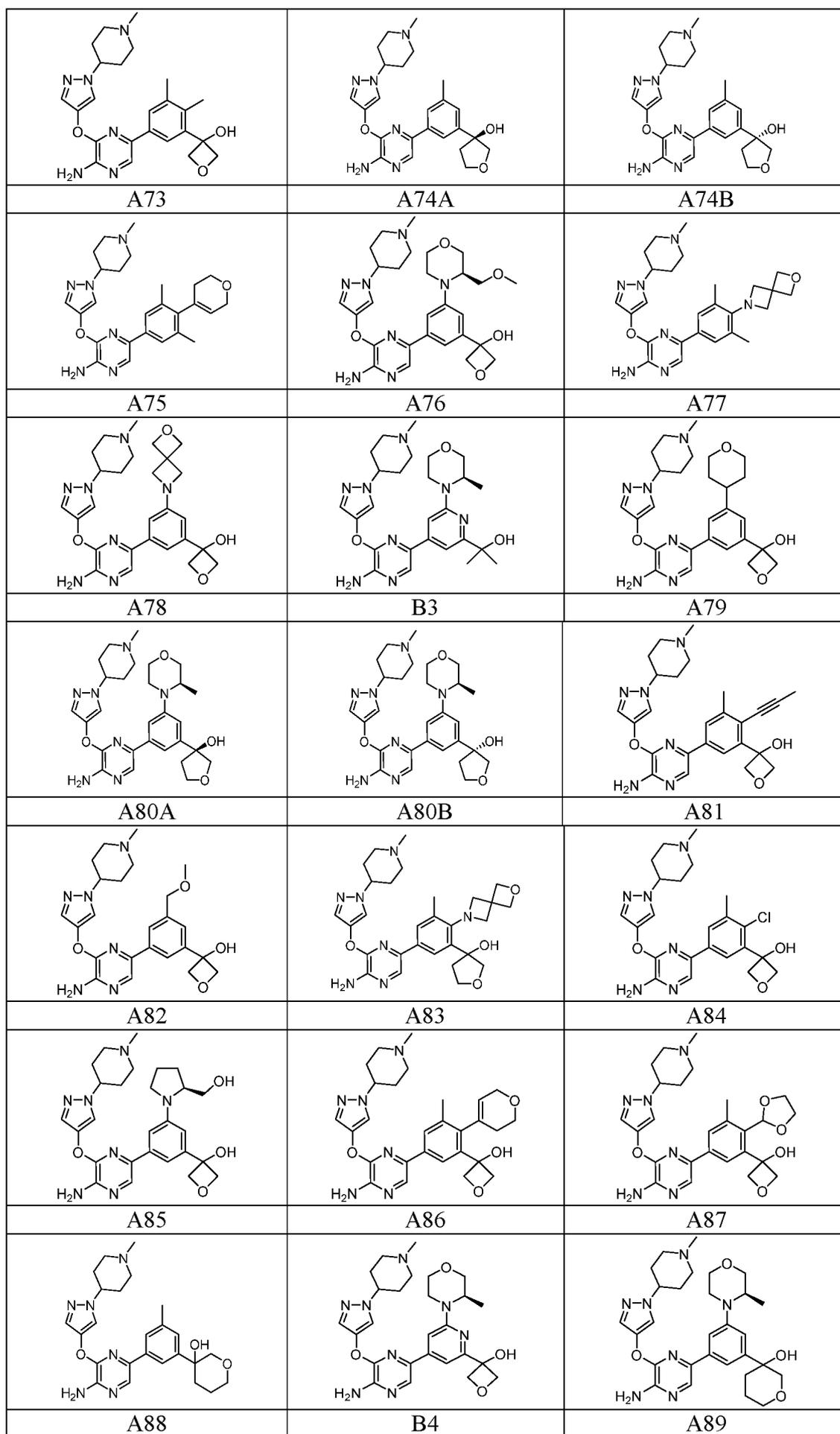
Аспект 15. Соединение, выбранное из

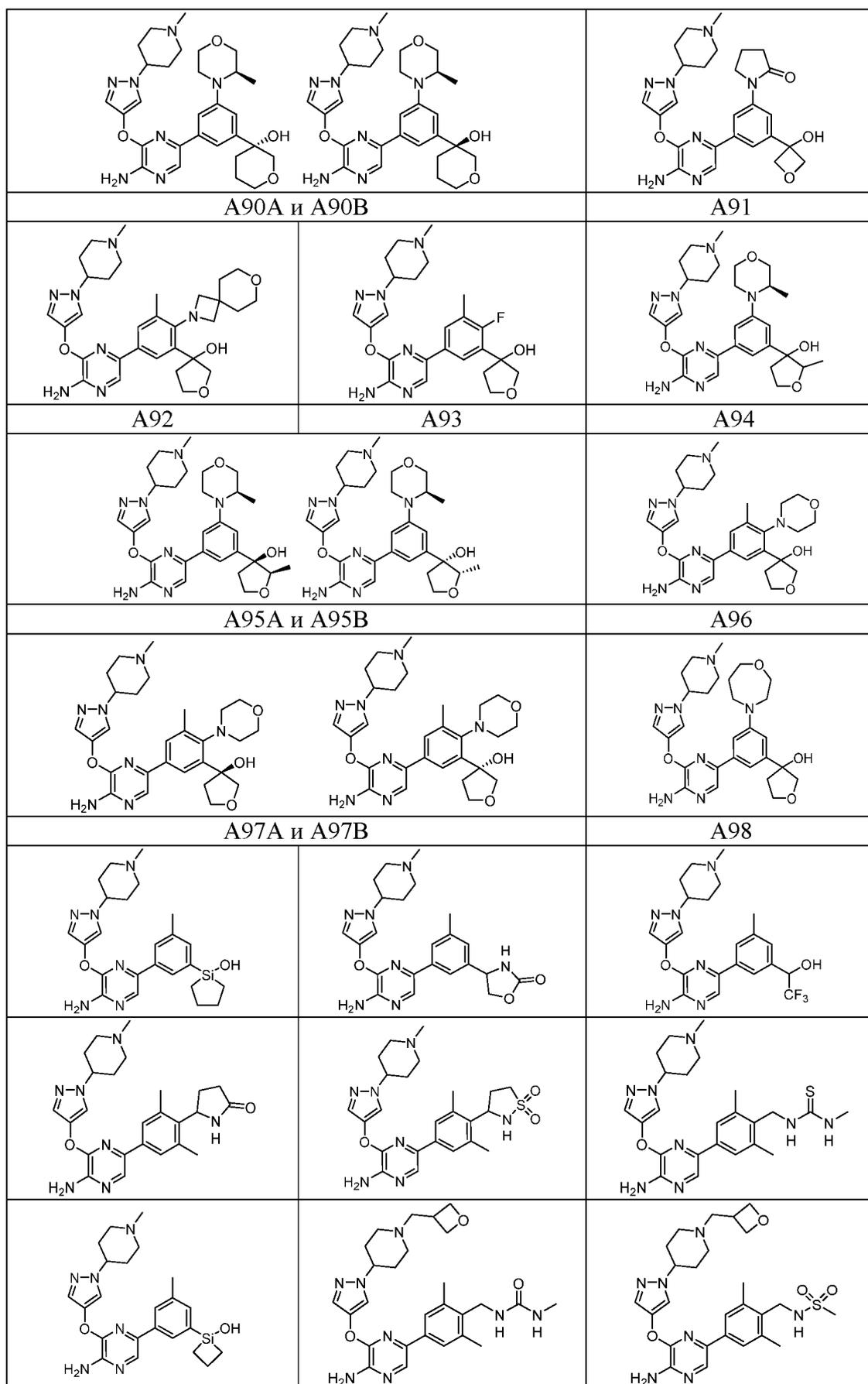
A1	A2	A3
A4	A5	A6
A7	A8	A9
A10	A11	A12

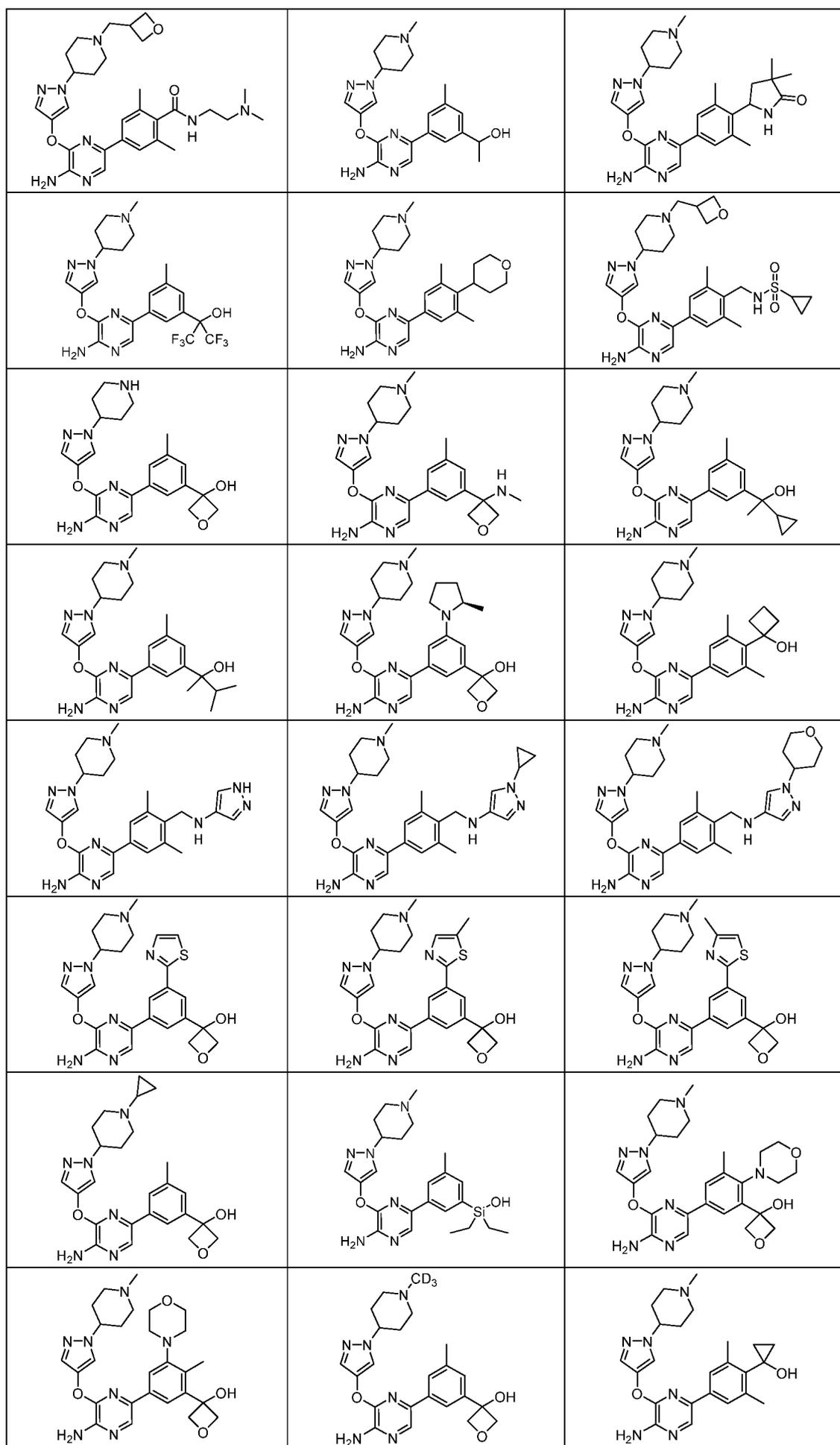


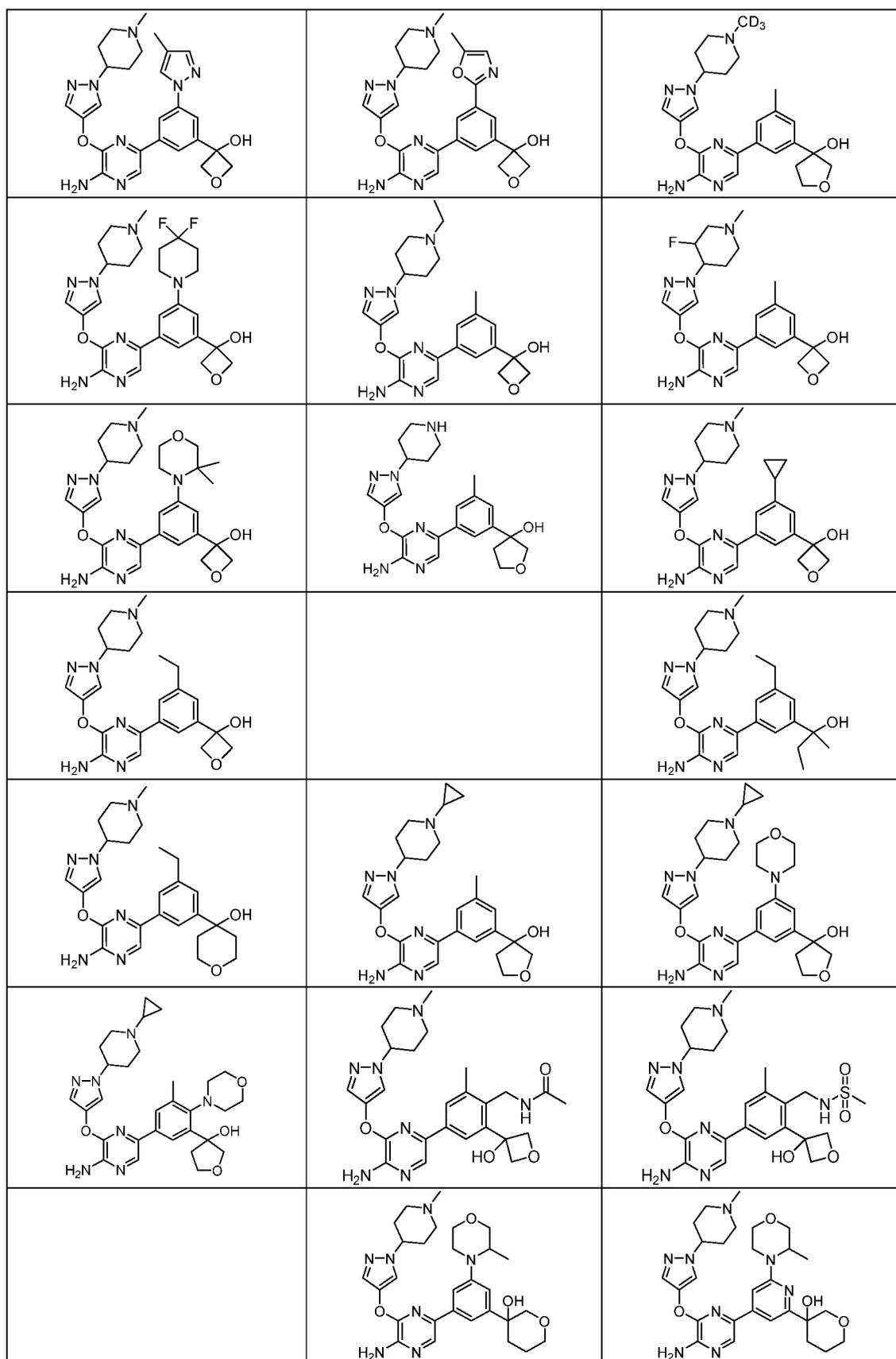


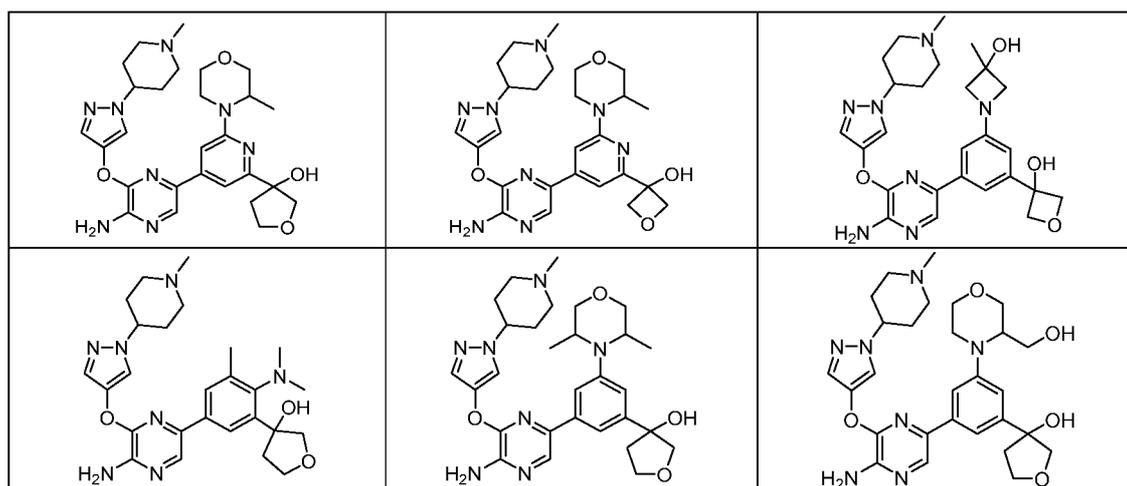
 <p>A54</p>	 <p>A55</p>	 <p>A56</p>
 <p>A57</p>	 <p>A58</p>	 <p>A59</p>
 <p>A60</p>	 <p>A61A и A61B</p>	
 <p>A62</p>	 <p>A63</p>	 <p>A64</p>
 <p>A65</p>	 <p>A66</p>	 <p>A67</p>
 <p>A68</p>	 <p>A69</p>	 <p>A70</p>
 <p>A71</p>	 <p>B2</p>	 <p>A72</p>











или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В третьем аспекте настоящего изобретения описан способ ингибирования активности НРК1, который включает введение индивидууму соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, включая соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров.

В четвертом аспекте настоящего изобретения описан способ лечения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора киназы НРК1, причем указанное соединение, раскрытое в настоящем документе, включает соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство связано с ингибированием взаимодействия НРК1. Предпочтительно, заболевание или расстройство представляет собой рак.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие термины имеют указанное значение во всем описании.

Если иное не определено в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее

изобретение.

Следующие термины имеют указанные значения во всем описании.

В данном контексте, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа включают их соответствующие формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

Термин «или» используется для обозначения и используется взаимозаменяемо с термином «и/или», если из контекста явно не следует иное.

Термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, дополнительно, например, от 1 до 10, дополнительно, например, от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>1-6</sub> алкил), включают, без ограничения, группы метила, этила, 1-пропила или н-пропила ("n-Pr"), 2-пропила или изопропила ("i-Pr"), 1-бутила или н-бутила ("n-Bu"), 2-метил-1-пропила или изобутила ("i-Bu"), 1-метилпропила или втор-бутила ("s-Bu"), 1,1-диметилэтила или трет-бутила ("t-Bu"), 1-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 2-метил-2-бутила, 3-метил-2-бутила, 3-метил-1-бутила, 2-метил-1-бутила, 1-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метил-2-пентила, 3-метил-2-пентила, 4-метил-2-пентила, 3-метил-3-пентила, 2-метил-3-пентила, 2,3-диметил-2-бутила, и 3,3-диметил-2-бутила.

Термин "пропил" относится к 1-пропилу или н-пропилу ("n-Pr"), 2-пропилу или изопропилу ("i-Pr").

Термин "бутил" относится к 1-бутилу или н-бутил ("n-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("i-Bu"), 1-метилпропил или s-бутил ("s-Bu"), 1,1-диметилэтил или трет-бутил ("t-Bu").

Термин "пентил" относится к 1-пентилу, 2-пентилу, 3-пентилу, 2-метил-2-бутилу, 3-метил-2-бутилу, 3-метил-1-бутилу, 2-метил-1-бутилу.

Термин "гексил" относится к 1-гексилу, 2-гексилу, 3-гексилу, 2-метил-2-пентилу, 3-метил-2-пентилу, 4-метил-2-пентилу, 3-метил-3-пентилу, 2-метил-3-пентилу, 2,3-диметил-2-бутилу и 3,3-диметил-2-бутилу.

Термин "галоген" относится ко фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) и йоду (I).

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и йод. Примеры галогеналкила включают галоген C<sub>1-8</sub> алкил, галоген C<sub>1-6</sub> алкилили галоген C<sub>1-4</sub> алкил, но не ограничиваются ими, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> и т.п.

Термин "алкенил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь

C=C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6, атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, C<sub>2-6</sub> алкенила, включают, не ограничиваясь этим, этенил или винил, проп-1-енил, проп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенильные группы.

Термин "алкинил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь C≡C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6, атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например, C<sub>2-6</sub> алкинил, включают, не ограничиваясь этим, группы этинила, 1-пропина, 2-пропина (пропаргила), 1-бутина, 2-бутина и 3-бутина.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы.

Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 10, более того, например, от 3 до 8, более того, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Кроме того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, более того, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецильные группы. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, включают, не ограничиваясь этим, циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклогексильные, циклогептильные и циклооктильные группы. В предпочтительном варианте осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C<sub>3-6</sub> циклоалкил), включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, имеющие от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем, или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, выбранного из [5,6] и [6,6] кольцевых систем.

Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклической

циклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, которая является насыщенной и образована двумя или более кольцами, имеющих два общих соседних атома.

Термин "мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не примыкают друг к другу. Термин "7-12-членный мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит 7-12 атомов углерода и образована двумя кольцами, разделяющими два атома, которые не примыкают друг к другу.

Термин "циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим алкильным группам от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и имеющим по меньшей мере одну двойную связь и предпочтительно от 1 до 2 двойных связей. В одном варианте осуществления циклоалкенил представляет собой циклопентенил или циклогексенил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексадиенил, предпочтительно циклогексенил.

Термин "конденсированный циклоалкенил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь и образована двумя или более кольцами, имеющими два общих соседних атома.

Термин "циклоалкинил" относится к неароматическим циклоалкильным группам от 5 до 10 атомов углерода, имеющим одно или более колец и имеющим по меньшей мере одну тройную связь.

Термин "конденсированный циклоалкинил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, которая содержит по меньшей мере одну тройную связь и образована двумя или более кольцами, имеющими два общих соседних атома.

Примеры конденсированного циклоалкила, конденсированного циклоалкенила или конденсированного циклоалкинила включают, но не ограничиваются ими, бицикло[1.1.0]бутил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[3.1.0]гексил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.3.0]октил, бицикло[4.2.0]октил, декалин, а также бензол-3-8-членный циклоалкил, бензо C<sub>4-6</sub> циклоалкенил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1H-инденил, 1,2,3,4-тетралил, 1,4-дигидронафтил и т.д. Предпочтительными вариантами осуществления являются 8-9-членное конденсированное кольцо, которое относится к циклическим структурам, содержащим 8-9 кольцевых атомов в вышеприведенных примерах.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе, включающей:

5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, например, фенил;

бициклические кольцевые системы, такие как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил; и

трициклические кольцевые системы, такие как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуоренилом.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" используются взаимозаменяемо в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет от 5 до 10 кольцообразующих атомов углерода (т.е., C<sub>5-10</sub> арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца включают, без ограничения, фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

В частности, термин "бициклический конденсированный арил" относится к бициклическому арильному кольцу, как определено в настоящем документе. Типичным бициклическим конденсированным арилом является нафталин.

Термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод;

7-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления, 1 или 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один

гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления, 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не примыкают друг к другу. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(-ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

В частности, термин "бициклический конденсированный гетероарил" относится к 7-12-членному, предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9- или 10-членному конденсированному бициклическому гетероарильному кольцу, как определено в настоящем документе. Как правило, бициклический конденсированный гетероарил является 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/6-членным или 6-членным/7-членным бициклом. Группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любое кольцо.

Типичные примеры бициклического конденсированного гетероарила включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие группы: бензизоксазолил, бензодиазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензофурил, бензоимидазолил, бензоизотиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензоксазолил, фуропиридинил, фуропирролил, имидазопиридинил, имидазопиридил, имидазотиазолил, индазолил, индолизинил, индолил, изобензофурил, изоиндолил, изохинолинил (или изохинолил), нафтиридинил, фалтазинил, птеридинил, пуринил, пиазинопиридазинил, пиазолопиридинил, пиазолопиримидинил, пиазолопиридил, пиазолотриазинил, пиридазолопиридил, пирролопиридинил, хиназолинил, хинолинил (или хинолил), хиноксалинил, тиазолопиридил, тиенопиразинил, тиенопиразолил, тиенопиридил, тиенопиролил, тиенотиенил или триазолопиридил.

Термин "бензоконденсированный гетероарил" представляет собой бициклический конденсированный гетероарил, в котором 5-7-членное (предпочтительно, 5- или 6-членное) моноциклическое гетероарильное кольцо, как определено в настоящем документе, конденсировано с бензольным кольцом.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10 кольцообразующих членов с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными кольцевыми членами, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O), а остальные кольцевые элементы представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных членов кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и имеет 1 или 2 члена гетероатомного кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются этим, (в порядке нумерации от положения связи, которой присвоен приоритет 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пирозинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (например, тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пирозинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (например, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (например, фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил,

нафтиридинил, фуropyридинил, бензотиазолил (например, бензо[d]тиазол-6-ил) и индазолил (например, 1H-индазол-5-ил).

«Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, кремния или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, при этом оставшиеся члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклическое, конденсированное кольцо, то есть содержащее моноциклический гетероциклил, и конденсированные гетероциклические группы, мостиковые гетероциклические группы или спирогетероциклические группы.

Термин "необязательно окисленная сера", используемый в настоящем документе, относится к S, SO или SO<sub>2</sub>.

Термин "моноциклический гетероциклил" относится к моноциклическим группам, в которых по меньшей мере один кольцевой член (например, 1-3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома) представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, кремния или необязательно окисленной серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным (т.е. не образующим полностью сопряженную π-электронную систему).

Типичные моноциклические 4-9-членные гетероциклические группы включают, без ограничения, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, оксипиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тириранил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, тиетанил, 1,2-дитиэтанил, 1,3-дитиэтанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатипанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротииенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксопиранил, оксазолидинил или оксазолидин-4-ил.

Термин "конденсированный гетероциклил" относится к 5-20-членной

полициклической гетероциклической группе, где каждое кольцо в системе имеет общую соседнюю пару атомов (атомов углерода и углерода или атомов углерода и азота) с другим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец конденсированной гетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но конденсированная гетероциклическая группа не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероциклический является 6-14-членным и более предпочтительно 7-12-членным или 7-10-членным. В зависимости от числа членных колец, конденсированный гетероциклический делится на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклический. Группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любое кольцо.

В частности, термин "бициклический конденсированный гетероциклический" относится к 7-12-членному, предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9- или 10-членному конденсированному гетероциклическому, как определено в настоящем документе, содержащему два конденсированных кольца и содержащему от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. Как правило, бициклический конденсированный гетероциклический является 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/6-членным или 6-членным/7-членным бициклическим конденсированным гетероциклическим. Типичные примеры (бициклических) конденсированных гетероциклических включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие группы: октагидроциклопента[с]пиррол, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолил, октагидробензо[*b*][1,4]диоксин, индолил, изоиндолил, бензопиранил, дигидротиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил (или тетрагидроизохинолинил), дигидробензофуранил, дигидробензоксазинил, дигидробензоимидазоллил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензодиоксилил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксилил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксилил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил, хроманил или тетрагидропиразолопиримидинил (например, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил).

Термин "бензоконденсированный гетероциклический" представляет собой

бициклический конденсированный гетероцикл, в котором моноциклический 4-9-членный гетероцикл, как определено в настоящем документе (предпочтительно 5- или 6-членный), конденсирован с бензольным кольцом.

Термин "мостиковый гетероцикл" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической алкильной группе, где каждые два кольца в системе имеют два общих не связанных атома, содержащих один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. В частности, мост, включающий два плацдарма, содержит 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота и серы, причем два гетероатома (кислород, азот и сера) не соединены друг с другом. Одно или более колец мостиковой гетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно мостиковый гетероцикл является 6-14-членным или 7-12-членным и более предпочтительно 7-10-членным. По количеству членных колец мостиковый гетероцикл можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероцикл, и предпочтительно представляет собой бициклический, трициклический или тетрациклический мостиковый гетероцикл, и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый гетероцикл. Типичные примеры мостиковых гетероциклов включают, но не ограничиваясь этим, следующие группы: 2-азабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, 2-азабицикло[2.2.2]октил и 2-азабицикло[3.3.2]децил.

"Спирогетероцикл" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклу с кольцами, соединенными через один общий атом углерода (называемый спироатомом), где указанные кольца имеют один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, S, SO или SO<sub>2</sub> гетероатомов в качестве атомов кольца, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой C. Предпочтительно спирогетероцикл представляет собой 6-14-членный, и более предпочтительно 7-10-членный. В соответствии с числом общих спироатомов спирогетероцикл делится на моноспирогетероцикл, диспирогетероцикл или полиспирогетероцикл и предпочтительно относится к моноспирогетероциклу или диспирогетероциклу и более предпочтительно 4-членному/4-членному, 4-членному/5-членному, 4-членному/6-членному, 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному моноспирогетероциклу. Иллюстративные примеры спирогетероциклов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: 1,7-диоксаспиро[4.5]децил, 2-окса-7-аза-спиро[4.4]нонил, 7-окса-спиро[3.5]нонил, 5-окса-спиро[2.4]гептил и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил.

"N-связанный гетероциклический", описанный в настоящем документе, относится к гетероциклической группе, которая соединена с другой частью молекулы связью из атома азота гетероциклического кольца. "N-связанный гетероциклический, содержащий 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца", относится к гетероциклической группе, которая соединена с другой частью молекулы связью из атома азота гетероциклического кольца и которая содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома в дополнение к атому азота, связанному с другой частью молекулы.

"C-связанный гетероциклический", описанный в настоящем документе, относится к гетероциклической группе, которая соединена с другой частью молекулы через связь от атома углерода гетероциклического кольца. "Si-связанный гетероциклический", описанный в настоящем документе, относится к гетероциклической группе, которая соединена с другой частью молекулы связью из атома кремния гетероциклического кольца.

Термин "по меньшей мере один заместитель", раскрытый в настоящем документе, включает, например, от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, 1 или 2 заместителя, при условии соблюдения теории валентности. Например, "по меньшей мере один заместитель  $R^d$ ", раскрытый в настоящем документе, включает от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, 1 или 2 заместителя, выбранных из списка  $R^d$ , раскрытого в настоящем документе.

Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются зеркальными отображениями друг друга, не совпадающими при наложении. Если соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют два или более асимметричных центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Все такие возможные стереоизомеры, как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров включены в объем настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем настоящего изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Всякий раз, когда изомерная композиция не уточнена, это включает все возможные изомеры.

Соединения, описанные в настоящем документе, также содержат дейтерированные соединения. Термин «дейтерированное соединение» относится к соединению, в котором

один или более атомов водорода, связанных с углеродом, заменены одним или более атомами дейтерия. Аналогично, термин «дейтерированный» может быть использован в настоящем документе для модификации химической структуры или органической группы или радикала, где один или более атомов водорода связанных с углеродом, заменены одним или более дейтериями, например, «дейтерированный алкил», «дейтерированный циклоалкил», «дейтерированный гетероциклоалкил», «дейтерированный арил», «дейтерированный морфолинил» и т.п. Например, термин «дейтерированный алкил», определенный выше, относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, где по меньшей мере один атом водорода, связанный с углеродом, заменен дейтерием. В дейтерированной алкильной группе по меньшей мере один атом углерода связан с дейтерием; и возможно, что атом углерода связан с более чем одним дейтерием; также возможно, что более чем один атом углерода в алкильной группе связан с дейтерием.

Термин "по существу чистый" в данном контексте означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35%, например, не более 30%, дополнительно, например, не более 25%, даже дополнительно, например, не более 20% относительно массы любого другого стереоизомера(-ов). В некоторых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10%, например, не более 5%, например, не более 1% относительно массы любого другого стереоизомера(-ов).

Когда соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, такие двойные связи включают геометрические изомеры E и Z.

Когда соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат дизамещенную циклическую кольцевую систему, заместители, найденные в такой кольцевой системе, могут принимать цис- и транс-форму. Форма цис означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне расположения 2 заместителей на углероде, в то время как транс означает, что они находятся на противоположных сторонах. Например, дизамещенная циклическая кольцевая система может представлять собой циклогексильное или циклобутильное кольцо.

Предпочтительным может быть отделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Целевые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают до желаемой степени гомогенности с помощью методов, общепринятых в данной области техники. Как правило, такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать в себя любое

количество способов, включая, например: обращенно-фазовую и нормально-фазовую; эксклюзионную; ионообменную; методы и аппараты жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; мелкомасштабную аналитическую; с псевдодвижущимся слоем («SMB») и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники будет применять методы, с его точки зрения наиболее подходящие для достижения желаемого разделения.

"Диастереомеры" относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физическо-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с помощью хиральной колонки для HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Один стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен путем разделения рацемической смеси с использованием способа, такого как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.*, 113(3) (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение путем фракционной кристаллизации или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.: Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

Конфигурация диастереомерных или энантиомерных изомеров может быть определена с помощью технологий, включающих, но не ограничиваясь ими: 1D- или 2D-

NMR-спектроскопию (ядерный магнитный резонанс) соединений или их производных (например, сложного эфира Мошера); оптическую ротационную дисперсию; спектроскопию кругового дихроизма; рентгеновскую дифрактометрию; расчет *in silico* (например, QM или MMGBSA).

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые в пределах разумной медицинской оценки пригодны для применения в приведении в контакт с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем реагирования функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

Кроме того, если соединение, описанное в настоящем документе, получали в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем ощелачивания раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, то аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора с кислотой в соответствии с обычными методиками получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут известны различные методы синтеза, которые могут быть использованы без чрезмерного экспериментирования для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

Как определено в настоящем документе, "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения Формулы (I) и соли стереоизомеров соединения Формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

Термины «введение», «вводить», «лечение» и «обработка» в настоящем документе, когда они применяются к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости, означают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает в себя приведение реагента в контакт с клеткой, а также приведение реагента в контакт с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает обработку *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки, реагентом, диагностическим, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в настоящем документе включает любой организм,

предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку и кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства является достаточным для воздействия на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может изменяться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено с помощью рутинных экспериментов. В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, эффективное для "лечения", как определено в настоящем документе, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии «терапевтически эффективное количество» относится к общему количеству объектов комбинации для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, пероральным, ингаляционным, ректальным, парентеральным путем или местно. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычный твердый состав, такой как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и т.п., жидкий состав, такой как вода или масляная суспензия, или другой жидкий состав, такой как сироп, раствор, суспензия или т.п.; для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или т.п. Предпочтительно состав фармацевтической композиции выбирали из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может представлять собой единичную лекарственную форму с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция также может содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все составы фармацевтической композиции, описанные в настоящем документе,

могут быть получены обычными способами в фармацевтической области. Например, активный ингредиент может быть смешан с одним или более эксципиентами для получения желаемого состава. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемого фармацевтического состава, например: разбавителю, носителю, такому как вода, различные органические растворители и т.д., наполнителю, такому как крахмал, сахароза и т.д., связующему веществу, такому как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (PVP); смачивающему агенту, такому как глицерин; дезинтегрирующему агенту, такому как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; усилителю абсорбции, такому как четвертичное соединение аммония; поверхностно-активному веществу, такому как гексадеканол; абсорбционному носителю, такому как каолин и мыльная глина; смазывающему веществу, такому как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как децентрализованный агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматические вещества, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, заболеванию, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяем с термином "расстройство" или "состояние".

Во всем настоящем описании и последующей формуле изобретения, если из контекста не следует иное, термин «содержит» и варианты, такие как «включает» и «содержащий», предназначены для указания наличия после него признаков, но не исключают наличие или добавление одного или более других признаков. При использовании в настоящем документе термин "содержащий" может быть заменен термином "охватывающий", "включающий" или иногда "имеющий".

В настоящем описании и последующей формуле изобретения термин «C<sub>n-m</sub>» обозначает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub> и т.п.

Если иное не определено в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Общая схема синтеза

Соединения, раскрытые в настоящем документе, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

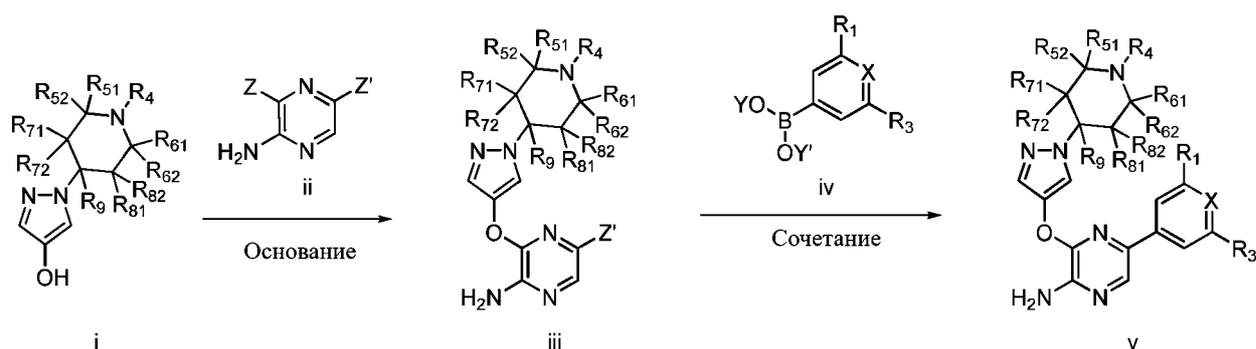
Реакции получения раскрытых здесь соединений можно проводить в подходящих растворителях, которые без труда могут быть подобраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу нереакционноспособными с исходными материалами, промежуточными продуктами или продуктами при температурах, при которых осуществляются реакции, например, температурах, которые могут варьироваться от температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси растворителей.

Выбор подходящей защитной группы может быть легко определен специалистом в данной области техники.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как NMR, UV (ультрафиолетовая спектроскопия), HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), LC-MS (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) и TLC (тонкослойная хроматография). Соединения могут быть очищены различными способами, включая HPLC и нормально-фазовую кремнеземную хроматографию.

Хиральную аналитическую HPLC использовали для анализа времени удерживания различных хиральных примеров, условия разделяли на способы, как показано ниже, в соответствии с используемой колонкой, подвижной фазой, соотношением растворителей.

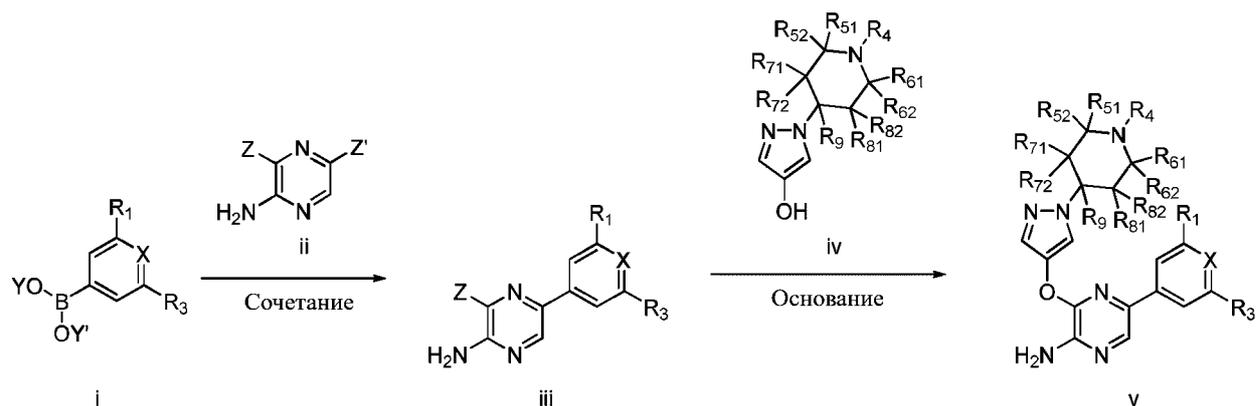
Схема I



Y, Y' = H или алкил (Y и Y' могут быть связаны посредством связи)  
Z, Z' = Cl или Br или I

Например, соединения Формулы (I) могут быть получены, как показано на Схеме I. Соединение (i) может быть депротонировано и взаимодействовать с 2-амино-3,5-дигалопиразином (ii) с получением соединения (iii); соединение (iii) может быть соединено с соединением (iv) с использованием реакции катализа переходного металла с получением соединения (v) [т.е., Формулы (I)].

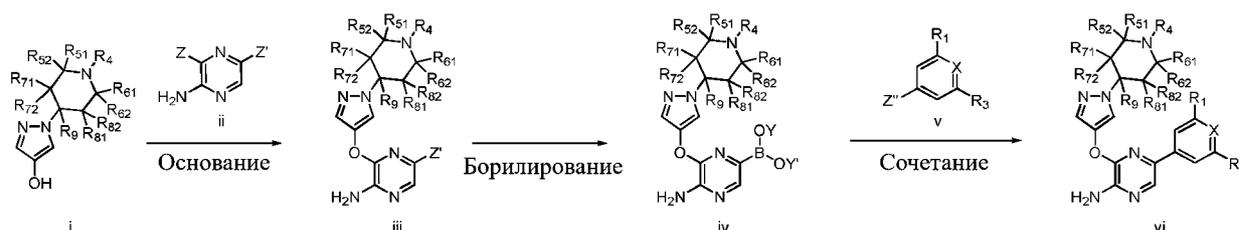
## Схема II



Y, Y' = H или алкил (Y и Y' могут быть связаны посредством связи)  
Z, Z' = Cl или Br или I

Например, соединения Формулы (I) могут быть образованы, как показано на Схеме II. Соединение (i) может быть соединено с 2-амино-3,5-дигалопиразином (ii) с получением соединения (iii), которое затем взаимодействует с депротонированным соединением (iv) с получением соединения (v) [т.е. формулы (I)].

## Схема III



Y, Y' = H или алкил (Y и Y' могут быть связаны посредством связи)  
Z, Z', Z'' = Cl или Br или I

Например, соединения Формулы (I) могут быть образованы, как показано на Схеме III. Соединение (i) может быть депротонировано и взаимодействовать с 2-амино-3,5-дигалопиразином (ii) с получением соединения (iii); соединение (iii) может быть борилировано с получением соединения (iv); соединение (iv) может быть связано с соединением (v) с использованием катализируемой переходным металлом реакции с получением соединения (vi) [т.е. формулы (I)].

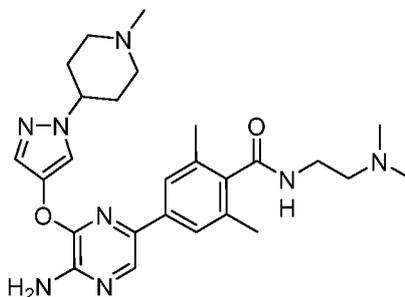
## СОКРАЩЕНИЯ

Et	Этил
Ac	Ацетил
THF	Тетрагидрофуран
Woc	Трет-бутилоксикарбонил
LC-MS	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
DMF	N,N'-диметилформамид
PE	Петролейный эфир
DCM	Дихлорметан
BPD	Бис(пинаколато)дибор

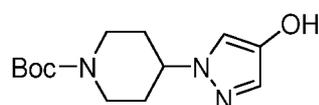
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Me	Метил
DMSO	Диметилсульфоксид
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
HATU	2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
NMR	Ядерный магнитный резонанс
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
Pr	Пропил
Ms	Метансульфонил
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
Ph	Фенил
DMAC	Диметилацетамид
TMS	Триметилсилил
Bu	Бутил
NCS	N-хлорсукцинимид
Xphos	Дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
dba	Дибензилиденацетон
JohnPhos	(2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин
TEMPO	2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси
TLC	Тонкослойная хроматография
TFA	Трифторуксусная кислота
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
tR	Время удерживания
TBS	Трет-бутилдиметилсилил
TBAF	Фторид тетра-н-бутиламмония
DCE	Дихлорэтан
NBS	N-бромсукцинимид
Ts	П-толуолсульфонил
MTBE	Простой метил-трет-бутиловый эфир

Пример A1 :

4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметилбензамид



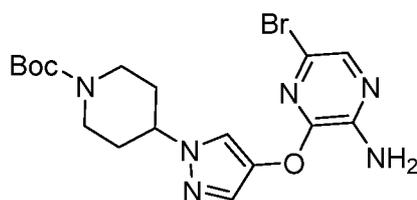
Стадия 1: трет-бутил-4-(4-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

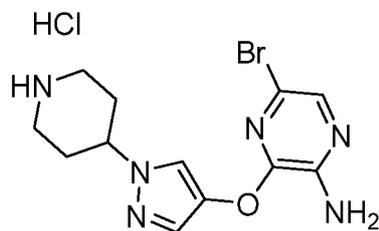
пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (23,5 г, 62,3 ммоль) и NaOH (4,98 г, 124,5 ммоль) в THF (400 мл) и воде (80 мл) покаплям добавляли 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (14,2 г, 124,5 ммоль) при 0 °C, затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли насыщенный Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (этилацетат) (300 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14,5 г, 87%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 268.

Стадия 2: трет-бутил-4-(4-((3-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



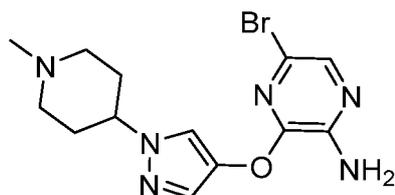
Смесь трет-бутил-4-(4-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (14,5 г, 54,2 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,2 г, 108,4 ммоль) и 3,5-дибромпиразин-2-амина (13,7 г, 54,2 ммоль) в DMF (250 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (600 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (500 мл 2 раза). Объединенный органический слой последовательно промывали водой (300 мл 3 раза), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (18,5 г, 78%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 439, 441.

Стадия 3: 5-бром-3-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина гидрохлорид



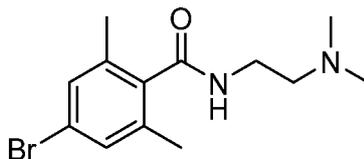
К раствору трет-бутил-4-(4-((3-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (18,5 г, 42,1 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли HCl в диоксане (42,1 мл, 4 M, 168,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (15,8 г, 100 %). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 339, 341.

Стадия 4: 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин



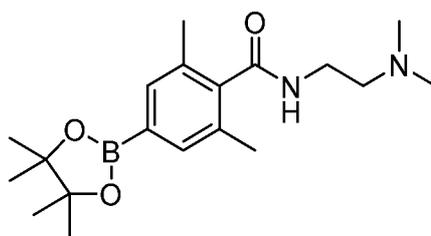
К раствору 5-бром-3-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина гидрохлорида (13 г, 34,6 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли 37% раствор HCHO (11 мл, 138,5 ммоль) и NaBH(OAc) 3 (14,6 г, 69,2 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали DCM (400 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 89%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 353, 355.

Стадия 5: 4-бром-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметилбензамид



Раствор 4-бром-2,6-диметилбензойной кислоты (4,2 г, 18,3 ммоль) в SOCl<sub>2</sub> (30 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в сухом DCM (50 мл), затем по каплям добавляли N1,N1-димилэтан-1,2-диамин (2,42 г, 27,5 ммоль) и триэтиламин (2,8 г, 27,5 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, затем гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, 98%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 299, 301.

Стадия 6: N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



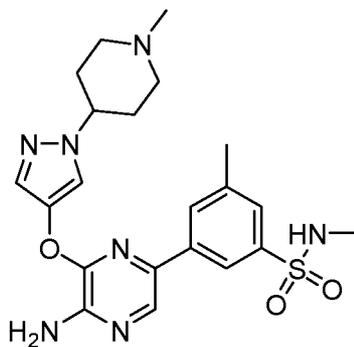
Смесь 4-бром-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметилбензамида (5,4 г, 18 ммоль), BPD (6,0 г, 23 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (659 мг, 0,9 ммоль) и AcOK (ацетат калия) (3,53 г, 36 ммоль) в диоксане (70 мл) нагревали с обратным холодильником под азотом в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (30 мл). Водную фракцию экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH= от 30/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 72%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =347,1.

Стадия 7: 4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметилбензамид

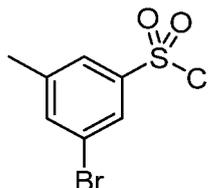
К раствору 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина (1,6 г, 4,5 ммоль) и N-(2-(диметиламино)этил)-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (1,87 г, 5,4 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,24 г, 9,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,2 г, 0,27 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 15 ч при 90 °C, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл 3 раза). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=от 40/1 до 20/1) с получением Примера A1 (1,05 г, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,2-8,14 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,12-1,93 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 493,5.

Пример A2 :

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид

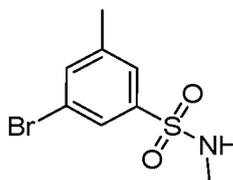


Стадия 1: 3-бром-5-метилбензолсульфонил хлорид



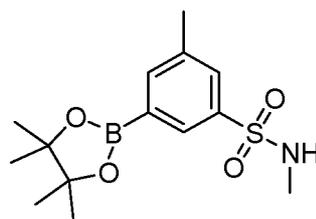
$\text{SOCl}_2$  (35,2 г, 295,6 ммоль) добавляли к воде (200 мл) по каплям при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор охлаждали до 0 °C, затем добавляли  $\text{CuCl}$  (5,32 г, 53,8 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с получением смеси А. В отделенном сосуде 3-бром-5-метиланилин (10,0 г, 53,8 ммоль) растворяли в концентрированной  $\text{HCl}$  (150 мл), затем по каплям добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (5,2 г, 75,3 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с получением смеси В. Смесь В добавляли по каплям к смеси А при 0 °C и конечную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали  $\text{DCM}$  (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,9 г, 82%).

Стадия 2: 3-бром-N,5-диметилбензолсульфонамид



К раствору 3-бром-5-метилбензолсульфонилхлорида (500 мг, 1,86 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли  $\text{MeNH}_2$  в  $\text{THF}$  (2,09 мл, 2 М, 4,18 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (238 мг, 49%). LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 266,0$ .

Стадия 3: N,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



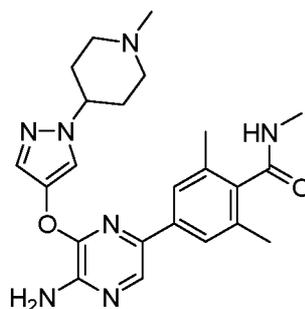
Указанное в заголовке соединение (101 мг, 42%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-N,5-диметилбензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 312,1.

Стадия 4: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид

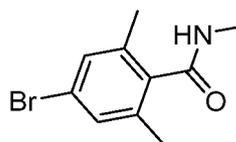
Пример А2 (16 мг, 4%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из N,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида и 5-бром-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 458,2.

Пример А3

4-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-N,2,6-триметилбензамид



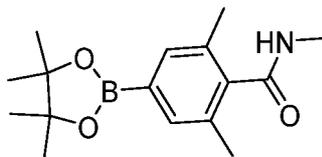
Стадия 1: 4-бром-N,2,6-триметилбензамид



Раствор 4-бром-2,6-диметилбензойной кислоты (5,0 г, 20,7 ммоль), DIPEA (11,4 мл, 88,3 ммоль), НАТУ (9,13 г, 22,8 ммоль) и метиламина гидрохлорида (2,95 г, 41,5 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 2/3) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 85%).

LC-MS (M+1)<sup>+</sup> = 242,1.

Стадия 2: N,2,6-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



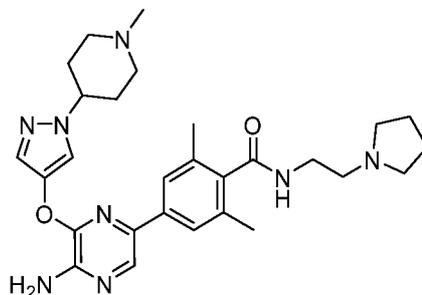
Указанное в заголовке соединение (206 мг, 45%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 4-бром-N,2,6-триметилбензамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 290,2.

Стадия 3: 4-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-N,2,6-триметилбензамид

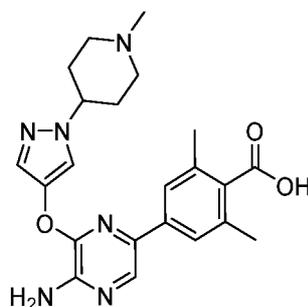
Пример А3 (18 мг, 32%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-амина и N,2,6-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,23-2,16 (m, 9H), 2,12-1,86 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 436,3.

Пример А4:

4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид



Стадия 1: 4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензойная кислота



К раствору 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина (5,3 г, 15 ммоль) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

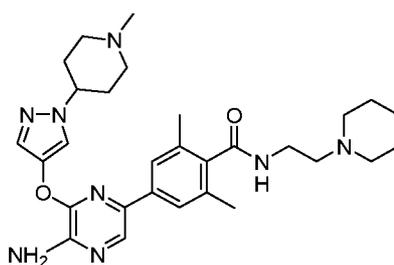
ил)бензойной кислоты (5,0 г, 18 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (30 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (4,14 г, 30 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,73 г, 0,9 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 15 ч при 90 С реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали EtOAc (50 мл). Водную фазу подкисляли до pH = 2~3 с помощью HCl (4 М). Осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 50,7%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 423,1.

Стадия 2: 4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид

К раствору 4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензойной кислоты (60 мг, 0,14 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли DIPEA (57 мг, 0,42 ммоль) и HATU (84 мг, 0,21 ммоль) и 1-(2-аминоэтил)пирролидин (20 мг, 0,17 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 ч смесь экстрагировали DCM (4 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (8 мл) и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением Примера А4 (17 мг, 23%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 4,28-4,18 (m, 1 H), 3,60-3,52 (m, 2 H), 3,09-3,00 (m, 2 H), 2,79-2,72 (m, 2 H), 2,70-2,62 (m, 4 H), 2,41-2,35 (m, 9 H), 2,34-2,08 (m, 4 H), 1,91-1,82 (m, 4 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 519,4.

Пример А5:

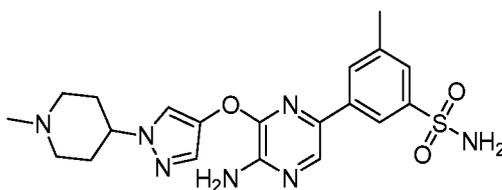
4-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-2,6-диметил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензамид



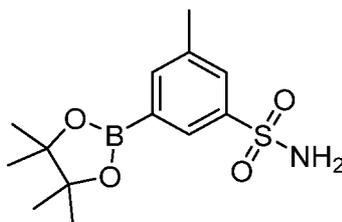
Пример А5 (23 мг, 41%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А4, на стадии 2 из 4-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензойной кислоты и 2-(пиперидин-1-ил)этанамин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 8,15-8,06 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 4,19-4,07 (m, 1 H), 3,37-3,33 (m, 2 H), 2,89-2,80 (m, 2 H), 2,44-2,33 (m, 6 H), 2,25 (s, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,12-1,92 (m, 6 H), 1,54-1,44 (m, 4 H), 1,43-1,34 (m, 2 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 533,4.

Пример А6

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилбензолсульфонамид



Стадия 1: 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



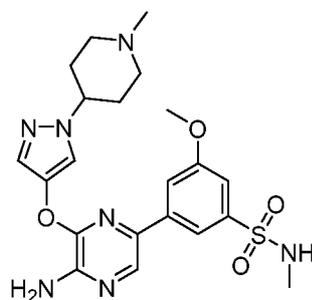
Указанное в заголовке соединение (90 мг, 69%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-5-метилбензолсульфонамида и BPD.

Стадия 2: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилбензолсульфонамид

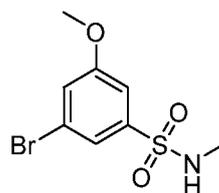
Пример А6 (29 мг, 24%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 6H). LC-MS (M+H) $^+$  = 444,2.

Пример А7

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метокси-N-метилбензолсульфонамид

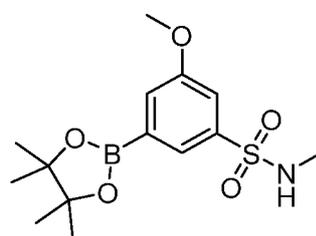


Стадия 1: 3-бром-5-метокси-N-метилбензолсульфонамид



Раствор 3-бром-5-метоксибензолсульфонилхлорида (7,1 г, 25 ммоль), гидрохлорида метиламина (3,35 г, 50 ммоль) и триэтиламина (7,57 г, 75 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc= от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 40%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 280,1.

Стадия 2: 3-метокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



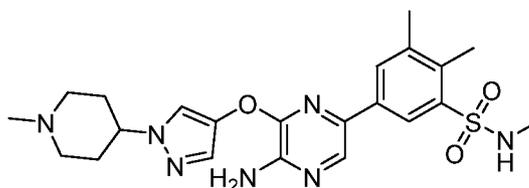
Смесь 3-бром-5-метокси-N-метилбензолсульфонамида (0,53 г, 1,9 ммоль), BPD (0,53 г, 2,1 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (77,7 мг, 0,095 ммоль) и AcOK (0,56 г, 5,7 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, 94%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 328,2.

Стадия 3: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метокси-N-метилбензолсульфонамид

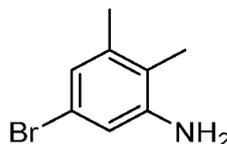
Пример A7 (16 мг, 20%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-метокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91(s, 2H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,87(s,3H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,46-2,41 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 474,4.

Пример A8

5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,2,3-триметилбензолсульфонамид

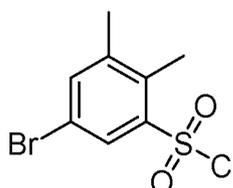


Стадия 1: 5-бром-2,3-диметиланилин



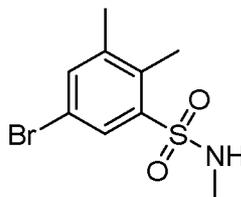
К раствору 5-бром-1,2-диметил-3-нитробензола (2,0 г, 8,26 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,33 г, 41,3 ммоль) в EtOH (12 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (24 мл) добавляли порошок железа (2,43 г, 41,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрующий осадок промывали DCM (10 мл 3 раза), затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали DCM (10 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE от 0:1 до 1:9) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 85%). LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 199,8$ .

Стадия 2: 5-бром-2,3-диметилбензолсульфонилхлорид



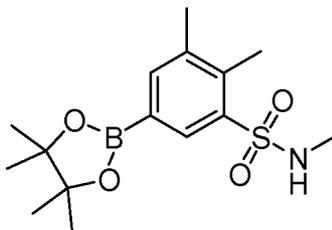
К раствору 5-бром-2,3-диметиланилина (700 мг, 3,16 ммоль) в концентрированной HCl (4,0 мл) и AcOH (8,0 мл) добавляли  $\text{NaNO}_2$  (275 мг, 3,79 ммоль) в воде (2 мл) по каплям при -15 °C и смесь перемешивали в течение 30 минут для получения диазониевой соли. Между тем, AcOH (8,0 мл) барботировали  $\text{SO}_2$  (г) в течение 15 минут, затем добавляли CuCl (99 мг, 0,95 ммоль).  $\text{SO}_2$  оставляли барботировать до получения мелкодисперсной суспензии. Суспензию охлаждали до 5 °C, затем порциями добавляли к вышеупомянутому раствору диазония. Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, затем охлаждали до 0 °C. Реакционную смесь гасили ледяной водой (8 мл) и экстрагировали EtOAc (8 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл 2 раза) и водой (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт (600 мг) использовали на стадии 3 без дополнительной очистки.

## Стадия 3: 5-бром-N,2,3-триметилбензолсульфонамид



К раствору 5-бром-2,3-диметилбензолсульфонилхлорида (600 мг, 1,056 ммоль) в пиридине (4,0 мл) добавляли метиламин в THF (2 М, 0,63 мл, 1,26 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали и растирали с водой (5 мл). Смесь фильтровали и фильтрат отбрасывали. Фильтрующий осадок промывали DCM (5 мл 2 раза) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 34% в течение 2 стадий). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 278,0.

Стадия 4: N,2,3-триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



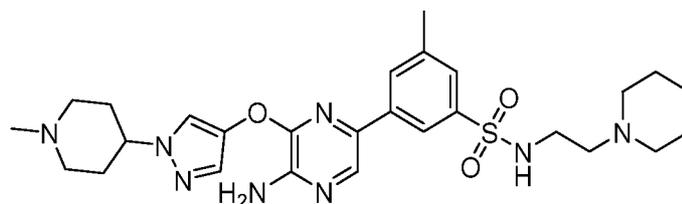
Указанное в заголовке соединение (227 мг, 68%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А7, на стадии 2 из 5-бром-N,2,3-триметилбензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 326,1.

Стадия 5: 5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,2,3-триметилбензолсульфонамид

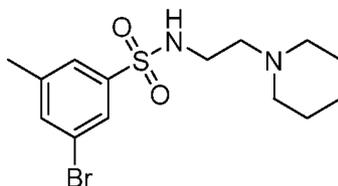
Пример А8 (7,3 мг, 9%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из N,2,3-триметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида и 5-бром-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 472,3.

Пример А9

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензолсульфонамид

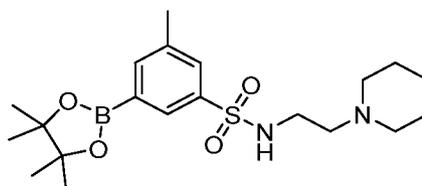


Стадия 1: 3-бром-5-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензолсульфонамид



Титульное соединение (209 мг, 55%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А2, на стадии 2 из 3-бром-5-метилбензолсульфонилхлорида и 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 361,1.

Стадия 2: 3-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



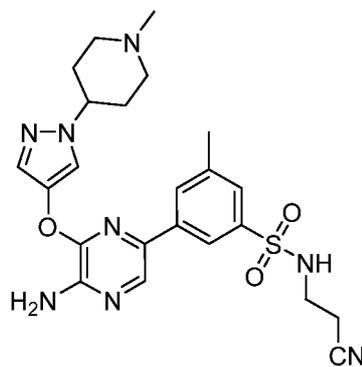
Титульное соединение (117 мг, 49%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-5-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 409,2.

Стадия 3: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензолсульфонамид

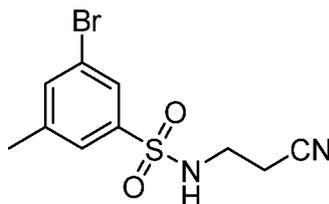
Пример А9 (22 мг, 17%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-амина и 3-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 9H), 2,12-1,92 (m, 6H), 1,43-1,34 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 2H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 555,2.

Пример А10

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(цианоэтил)-5-метилбензолсульфонамид

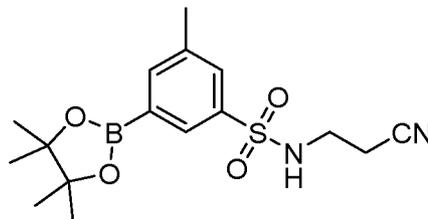


Стадия 1: 3-бром-N-(2-цианоэтил)-5-метилбензолсульфонамид



Раствор 3-бром-5-метилбензолсульфонилхлорида (0,50 г, 1,85 ммоль), 3-аминопропаннитрила (0,13 г, 1,85 ммоль) и триэтиламина (0,37 г, 3,7 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле (PE/EtOAc=от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г, 59%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 303, 305.

Стадия 2: N-(2-цианоэтил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



Смесь 3-бром-N-(2-цианоэтил)-5-метилбензолсульфонамида (0,37 г, 1,22 ммоль), BPD (0,37 г, 1,46 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (53,5 мг, 0,073 ммоль) и AcOK (0,24 г, 2,43 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи под азотом. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл). Смесь промывали насыщенным соевым раствором (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,40 г, 93,6%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 351,1.

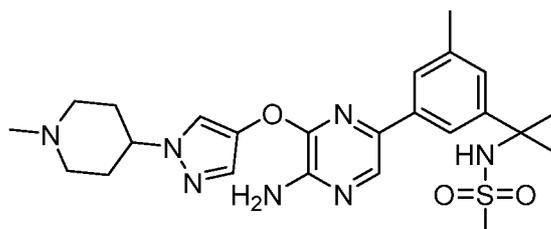
Стадия 3: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-ил)-N-(2-цианоэтил)-5-метилбензолсульфонамид

Пример A10 (70 мг, 25%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-

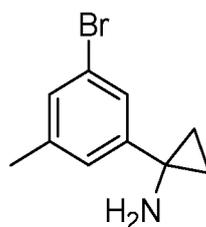
ил)окси)пиразин-2-амин и N-(2-цианоэтил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08-7,99 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13-1,95 (m, 6H). LCMS (M+H) $^+$  = 497,4.

#### Пример A11

N-(1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)метансульфонамид

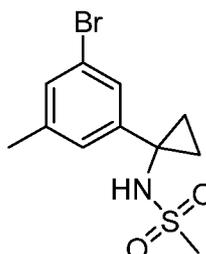


Стадия 1: 1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропан-1-амин



К раствору 3-бром-5-метилбензонитрила (9,50 г, 48,5 ммоль) и  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (16,1 г, 56,6 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) добавляли бромид этилмагния в  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 М, 35,7 мл, 107 ммоль) при  $-70^\circ\text{C}$  и перемешивали смесь в течение 10 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа, а затем  $\text{BF}_3$ . Добавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  (12,3 мл, 86,5 ммоль). Через 1 ч добавляли  $\text{HCl}$  (30 мл, 1 N) и  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл). Затем добавляли водный  $\text{NaOH}$  (40 мл, 10%) и смесь экстрагировали простым эфиром (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ , от 0% до 10%) с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 44%).  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,31-1,08 (m, 4H).

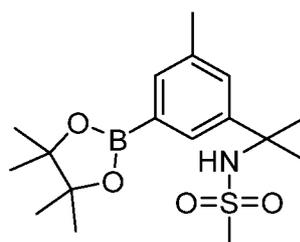
Стадия 2: N-(1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропил)метансульфонамид



К перемешиваемому раствору 1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропан-1-амин (1,0

г, 4,2 ммоль) и триэтиламина (1275 мг, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли MsCl (722 мг, 6,302 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем при 80 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 89%). <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,42-1,30 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H).

Стадия 3: N-(1-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)метансульфонамид



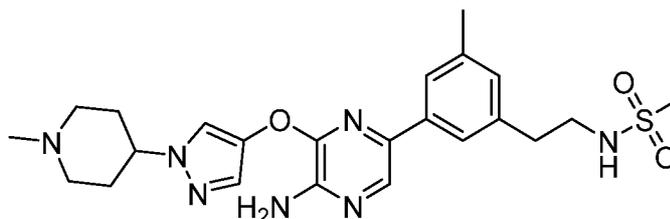
Указанное в заголовке соединение (450 мг, 46%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропил)метансульфонамида и BPD. LC-MS (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> = 369,0.

Стадия 4: N-(1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)метансульфонамид

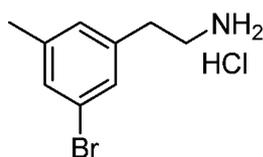
Пример A11 (23 мг, 17%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(1-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)метансульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,91 (m, 6H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,21-1,06 (m, 2H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 498,3.

Пример A12

N-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенэтил)метансульфонамид

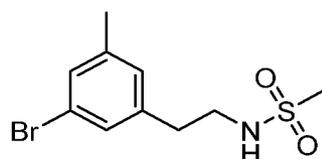


Стадия 1: гидрохлорид 2-(3-бром-5-метилфенил)этанамина



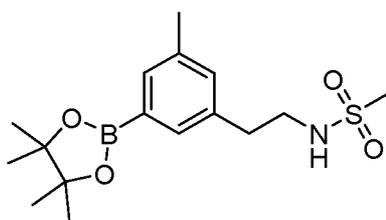
К перемешиваемому раствору 2-(3-бром-5-метилфенил)ацетонитрила (378 мг, 1,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (218 мг, 0,948 ммоль),  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (118 мг, 0,470 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (1109 мг, 27,8 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в диоксане (10 мл) и добавляли HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль, 4 M). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали в этилацетате (3 мл). Осажденный осадок собирали фильтрованием и промывали этилацетатом (1 мл 3 раза) с получением указанного в заголовке соединения (444 мг, 98%). LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 214,0$ .

Стадия 2: N-(3-бром-5-метилфенил)метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение (334 мг, 64%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A11, на стадии 2 из гидрохлорида 2-(3-бром-5-метилфенил)этанамин и MsCl. LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 292,0$ .

Стадия 3: N-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)метансульфонамид



Соединение 3 (214 мг, 55%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(3-бром-5-метилфенил)метансульфонамида и BPD. LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 340,2$ .

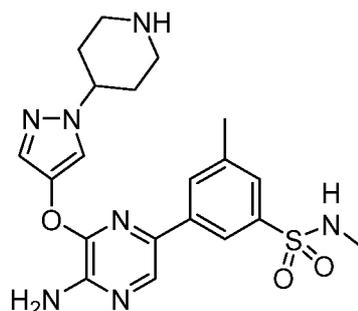
Стадия 4: N-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенэтил)метансульфонамид

Пример A12 (4,2 мг, 1%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и N-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)фенэтил)метансульфонамида.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,14 (t,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 6H). LC-MS (M+H) $^+$  = 486,3.

### Пример A13

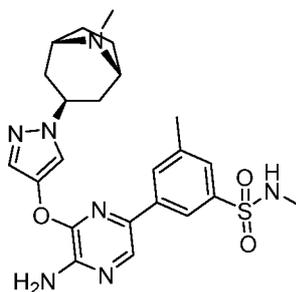
3-(5-амино-6-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид



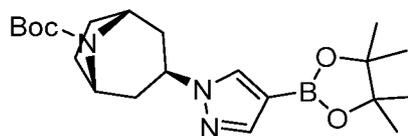
Пример A13 (27 мг, 19%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина гидрохлорида и N,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,27-4,12 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$  = 444,3.

### Пример A14

3-(5-амино-6-((1-((1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид



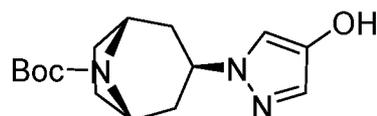
Стадия 1: трет-бутил (1R,3s,5S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



Раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,5 г, 7,73

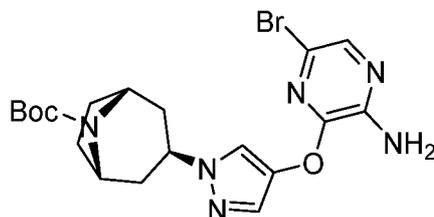
ммоль), трет-бутил (1R,3r,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,1 г, 9,27 ммоль), DIAD (2,24 г, 11,6 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (3,0 г, 11,6 ммоль) в THF (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc= от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 95%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 404,1.

Стадия 2: трет-бутил (1R,3s,5S)-3-(4-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



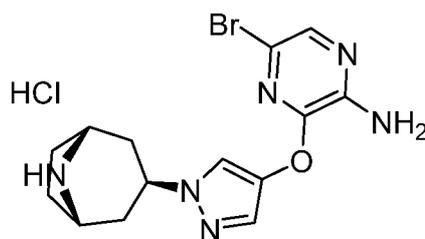
Указанное в заголовке соединение (1,5 г, 69%) получали таким же образом, как описано на стадии 1 соединения A1 из трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 294.

Стадия 3: трет-бутил (1R,3s,5S)-3-(4-((3-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение (0,35 г, 66%) получали таким же образом, как описано на стадии 2 соединения A1 из трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(4-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и 3,5-дибромпиразин-2-амина. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 465, 467.

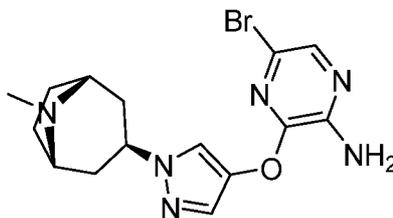
Стадия 4: 3-(((1-((1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-бромпиразин-2-амина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение (0,30 г, 100%) получали таким же образом, как описано на стадии 3 соединения A1 из трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(4-((3-амино-6-бромпиразин-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 365, 367.

Стадия 5: 5-бром-3-((1-((1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин



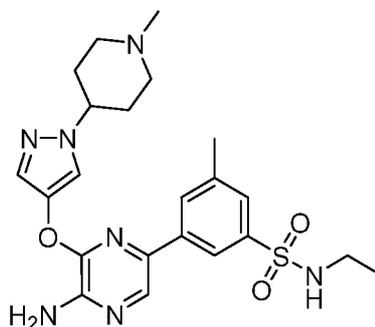
Указанное в заголовке соединение (0,30 г, 99%) получали таким же образом, как описано на стадии 4 соединения A1 из гидрохлорида 3-((1-((1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-бромпиразин-2-амина. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 379, 381.

Стадия 6: 3-(5-амино-6-((1-((1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид

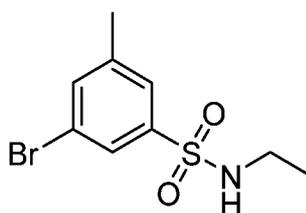
Пример A14 (33 мг, 25%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-((1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,55-4,40 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 484,4.

Пример A15

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-этил-5-метилбензолсульфонамид

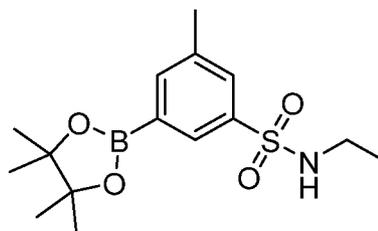


Стадия 1: 3-бром-N-этил-5-метилбензолсульфонамид



Раствор 3-бром-5-метилбензолсульфонилхлорида (2,67 г, 10 ммоль), гидрохлорида этиламина (1,62 г, 20 ммоль) и ТЕА (3,03 г, 30 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографа на силикагеле (PE/EtOAc= от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 31%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 278, 280.

Стадия 2: N-этил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



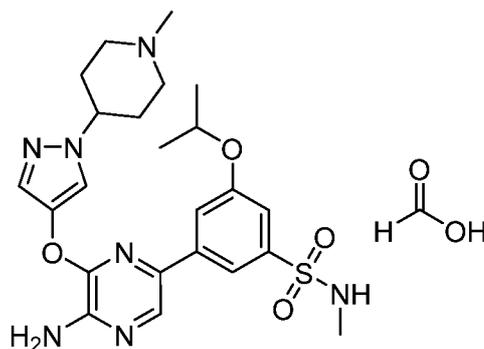
Смесь 3-бром-N-этил-5-метилбензолсульфонамида (850 мг, 3,0 ммоль), BPD (762 мг, 3,0 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (123 мг, 0,15 ммоль) и AcOK (882 мг, 9,0 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 83%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 326,3.

Стадия 3: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-этил-5-метилбензолсульфонамид

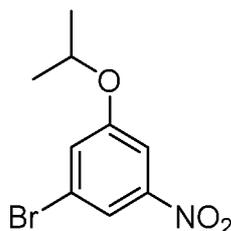
Пример A15 (48 мг, 34%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из N-этил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида и 5-бром-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,20-4,05 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12-1,94 (m, 6H), 0,98 (t, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 472,4.

Пример A16

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-изопропокси-N-метилбензолсульфонамид; муравьиная кислота

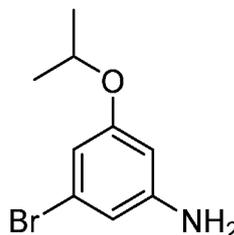


Стадия 1: 1-бром-3-изопропокси-5-нитробензол



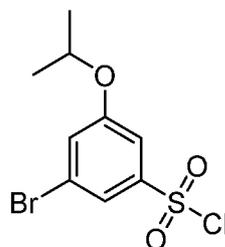
Смесь 3-бром-5-нитрофенола (5,45 г, 25 ммоль) и 2-йодпропана (8,5 г, 50 ммоль),  $K_2CO_3$  (6,9 г, 50 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (150 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (150 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,3 г, 97%).

Стадия 2: 3-бром-5-изопропоксианилин



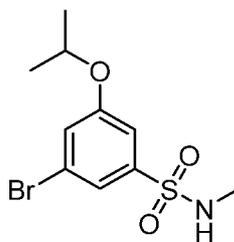
Указанное в заголовке соединение (4,8 г, 86%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 1 из 1-бром-3-изопропокси-5-нитробензола. LC-MS  $(M+H)^+ = 230,2$ .

Стадия 3: 3-бром-5-изопропоксибензолсульфонилхлорид



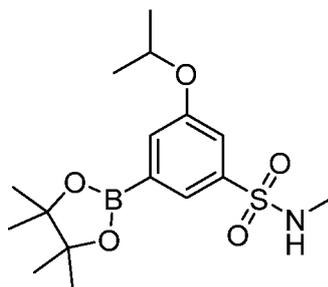
Указанное в заголовке соединение (4,6 г, 71%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 2, из 3-бром-5-изопропоксианилина.

Стадия 4: 3-бром-5-изопропокси-N-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (584 мг, 24%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 3 из 3-бром-5-изопропоксибензолсульфонилхлорида. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 308, 310.

Стадия 5: 3-изопропокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



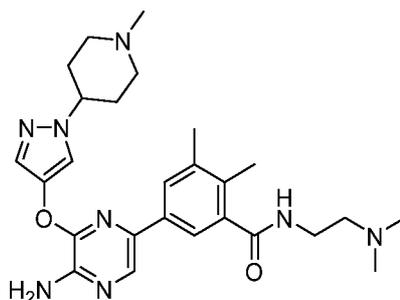
Указанное в заголовке соединение (600 мг, 96%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-5-изопропокси-N-метилбензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 356,2.

Стадия 6: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-изопропокси-N-метилбензолсульфонамид; муравьиная кислота

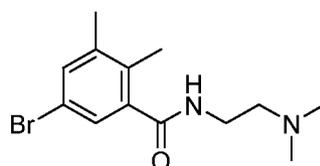
Пример А16 (20 мг, 37%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 3-изопропокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида и 5-бром-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,15-4,05 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,43 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 6H), 1,31 (d, J = 6,0 Гц, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 502,4.

Пример А17

5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,3-диметилбензамид

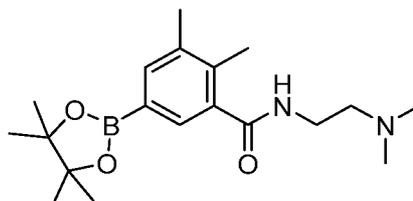


Стадия 1: 5-бром-N-(2-(диметиламино)этил)-2,3-диметилбензамид



Указанное в заголовке соединение (400 мг, 89%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А3, на стадии 1 из 5-бром-2,3-диметилбензойной кислоты и (2-аминоэтил)диметиламина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 301,2.

Стадия 2: N-(2-(диметиламино)этил)-2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



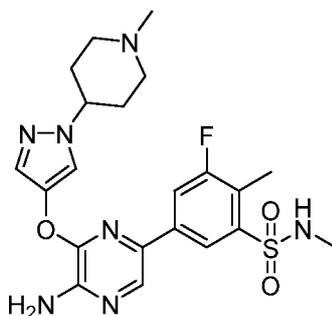
Указанное в заголовке соединение (185 мг, 47%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 5-бром-N-(2-(диметиламино)этил)-2,3-диметилбензамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 347,2.

Стадия 3: 5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2,3-диметилбензамид

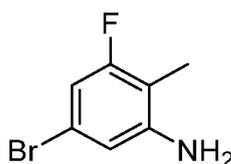
Пример А17 (26 мг, 21%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2-(диметиламино)этил)-2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27-8,19 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 4H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 12H), 2,20 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 4H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 493,4.

Пример А18

5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-фтор-N,2-диметилбензолсульфонамид

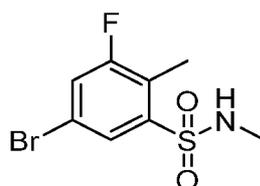


Стадия 1: 5-бром-3-фтор-2-метиланилин



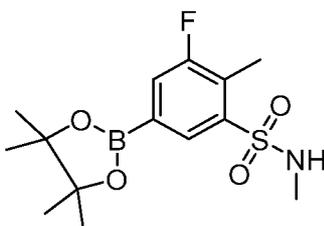
5-бром-1-фтор-2-метил-3-нитробензол (9,96 г, 42,6 ммоль) и порошок железа (11,9 г, 213 ммоль) добавляли к смеси концентрированной HCl (10 мл), этанола (100 мл) и воды (2 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтруют, и фильтрат упаривают при сниженном давлении. Неочищенный продукт разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическое вещество отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc= от 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 40%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 203,9, 205,9.

Стадия 2: 5-бром-3-фтор-N,2-диметилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (1,0 г, 36%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А2, на стадии 1 и стадии 2 из 5-бром-3-фтор-2-метиланилина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 281,9 283,9.

Стадия 3: 3-фтор-N,2-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (400 мг, 100%) получали способом,

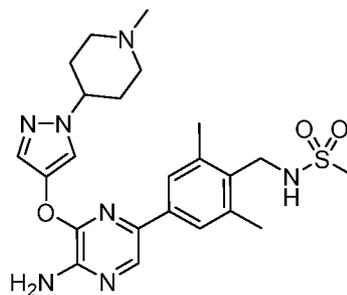
аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 5-бром-3-фтор-N,2-диметилбензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H) + = 330,1.

Стадия 4: 5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-фтор-N,2-диметилбензолсульфонамид

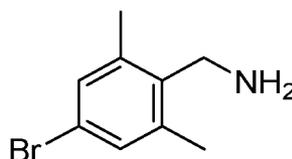
Пример А18 (70 мг, 26%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-фтор-N,2-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,10 (dd, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 2,86 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 6H). LC-MS (M+H) + = 476,1.

Пример А19

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)метансульфонамид

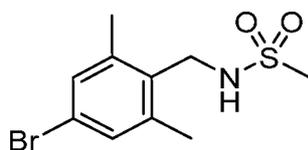


Стадия 1: 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамин



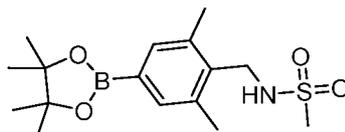
При 0 °С к раствору 4-бром-2,6-диметилбензонитрила (900 мг, 4,07 ммоль) в THF (20 мл) добавляли ВН<sub>3</sub>-ТНФ (1 М, 20 мл, 20 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0 °С и гасили добавлением MeOH (5 мл) и ледяной воды (5 мл). Затем смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM в градиенте от 0% до 13%) с получением указанного в заголовке соединения (868 мг, 99%). LC-MS (M+H)+ = 214.

Стадия 2: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение (504 мг, 85%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A11, на стадии 2 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 292,0.

Стадия 3: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)метансульфонамид



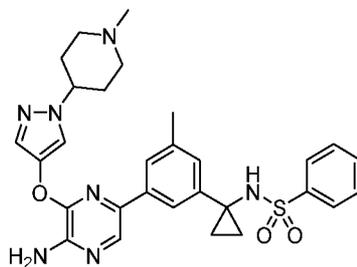
Указанное в заголовке соединение (418 мг, 80%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)метансульфонамида и BPD. LC-MS (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> = 357,2.

Стадия 4: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)метансульфонамид

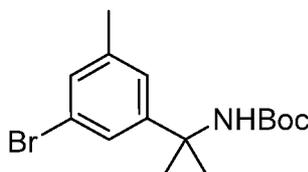
Пример A19 (25 мг, 13%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)метансульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,11-1,89 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 486,1.

Пример A20

N-(1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)бензолсульфонамид

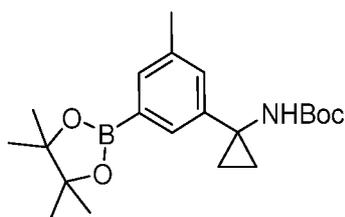


Стадия 1: трет-бутил (1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропил)карбамат



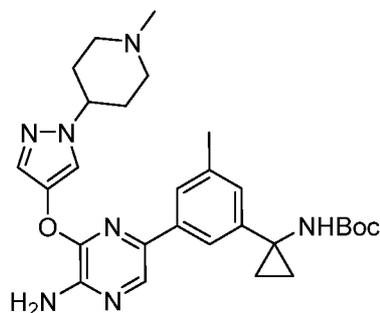
К перемешиваемому раствору 1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропан-1-амина (1,50 г, 6,30 ммоль) и триэтиламина (2,77 мл, 27,3 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,85 мл, 8,45 ммоль) порциями при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, затем разбавляли водой (60 мл). Смесь экстрагировали DCM (60 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,53 г, 75%).

Стадия 2: трет-бутил (1-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамат



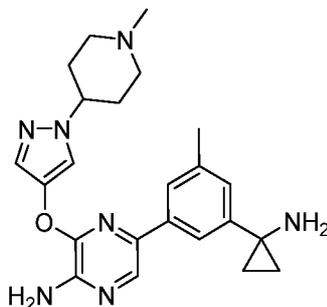
Указанное в заголовке соединение (1,55 г, 94%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из трет-бутил (1-(3-бром-5-метилфенил)циклопропил)карбамата и BPD. LC-MS ( $\text{M-t-Bu}$ )<sup>+</sup> = 318,2.

Стадия 3: трет-бутил (1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)карбамат



Указанное в заголовке соединение (688 мг, 81%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и трет-бутил(1-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамата. LC-MS ( $\text{M+H}$ )<sup>+</sup> = 520,3.

Стадия 4: 5-(3-(1-аминоциклопропил)-5-метилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин



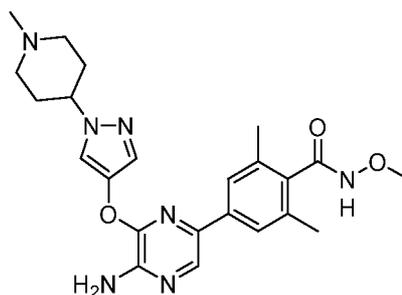
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)карбамата (688 мг, 1,33 ммоль) в MeOH (20 мл) по каплям добавляли HCl в MeOH (3 M, 4 мл, 12 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа смесь концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и DCM (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 81%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 420,2.

Стадия 5: N-(1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)бензолсульфонамид

К раствору 5-(3-(1-аминоциклопропил)-5-метилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина (77 мг, 0,185 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (137 мг, 0,74 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 4 часа смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (7,0 мг, 7%) с получением Примера A20. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,43-7,27 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,22-4,09 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-1,94 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 560,2.

Пример A21

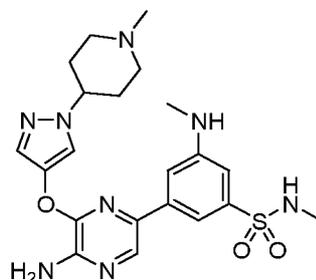
4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метокси-2,6-диметилбензамид



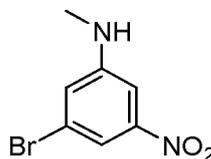
Раствор 4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензойной кислоты (240 мг, 0,568 ммоль), гидрохлорида *О*-метилгидроксиламина (71 мг, 0,852 ммоль), HATU (324 мг, 0,852 ммоль) и DIPEA (220 мг, 1,70 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением Примера A21 (20 мг, 8%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,85 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 452,0.

#### Пример A22

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-*N*-метил-5-(метиламино)бензолсульфонамид

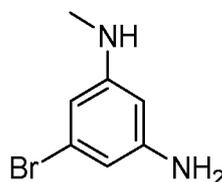


#### Стадия 1: 3-бром-*N*-метил-5-нитроанилин



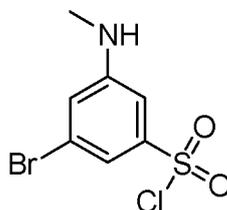
К смеси 1-бром-3-фтор-5-нитробензола (4,0 г, 17,3 ммоль) и гидрохлорида метиламина (2,33 г, 34,5 ммоль) в DMAC (30 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,0 г, 17,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80 °С, перемешивали в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл раза), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc= от 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,72 г, 93%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 231,0.

#### Стадия2: 5-бром-*N*1-метилбензол-1,3-диамин



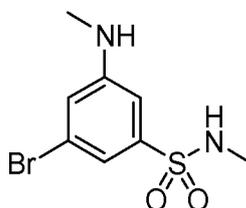
Указанное в заголовке соединение (3,0 г, 93%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 1 из 3-бром-N-метил-5-нитроанилина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 201,1.

Стадия 3: 3-бром-5-(метиламино)бензолсульфонилхлорид



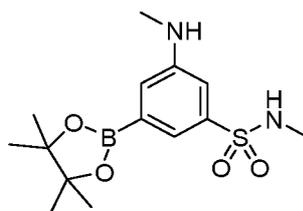
Указанное в заголовке соединение (562 мг, 40%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 2 из 5-бром-N1-метилбензол-1,3-диамина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 283,9.

Стадия 4: 3-бром-N-метил-5-(метиламино)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (200 мг, 36%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 3 из 3-бром-5-(метиламино)бензолсульфонилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 278,9.

Стадия 5: N-метил-3-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (110 мг, 94%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-N-метил-5-(метиламино)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 327,2.

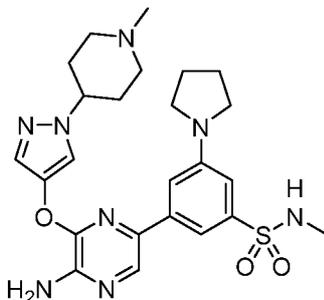
Стадия 6: 33-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(метиламино)бензолсульфонамид

Пример А22 (8 мг, 8%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-метил-3-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H),

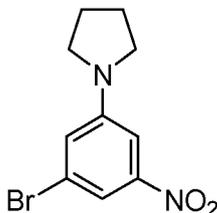
8,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,26-6,19 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 2,42 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10-1,88 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 473,0.

#### Пример A23

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонамид

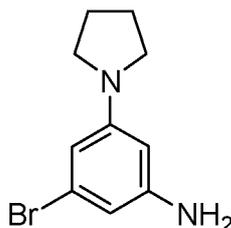


#### Стадия 1: 1-(3-бром-5-нитрофенил)пирролидин



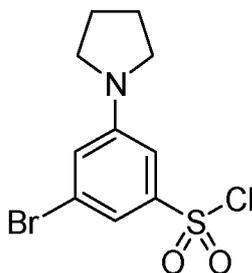
Указанное в заголовке соединение (4,37 г, 93%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A22, на стадии 1 из 1-бром-3-фтор-5-нитробензола и пирролидина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 271,1.

#### Стадия 2: 3-бром-5-(пирролидин-1-ил)анилин



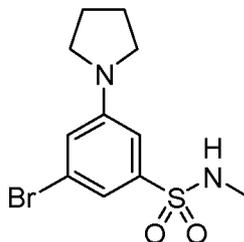
Указанное в заголовке соединение (3,18 г, 82%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A8, на стадии 1 из 1-(3-бром-5-нитрофенил)пирролидина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 241,1.

#### Стадия 3: 3-бром-5-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонилхлорид



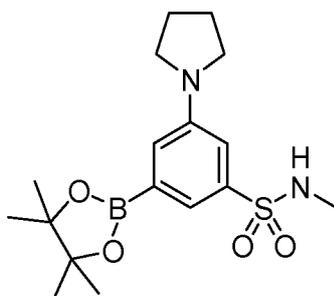
Указанное в заголовке соединение (208 мг, 24%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 2 из 3-бром-5-(пирролидин-1-ил)анилина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 323,9.

Стадия 4: 3-бром-N-метил-5-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (145 мг, 88%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 3 из 3-бром-5-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 319,0.

Стадия 5: N-метил-3-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



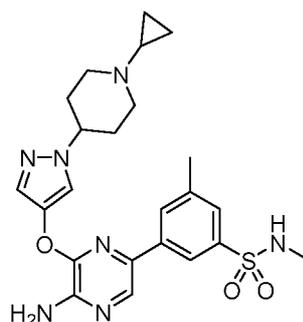
Указанное в заголовке соединение (149 мг, 89%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-N-метил-5-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 367,3.

Стадия 6: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонамид

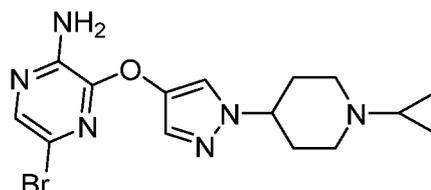
Пример А23 (6 мг, 6%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-метил-3-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,42 (d, J = 5,0 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 10H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 513,3.

Пример А24

3-(5-амино-6-((1-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид



Стадия 1: 5-бром-3-((1-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин



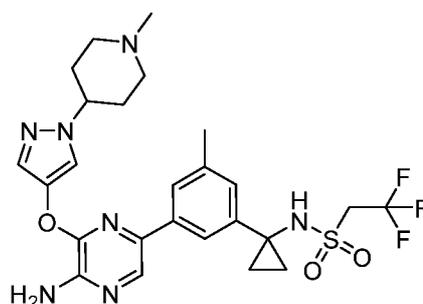
К перемешиваемому раствору 5-бром-3-((1-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин (100 мг, 0,286 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (105 мг, 0,572 ммоль) в MeOH (2 мл) и THF (2,00 мл) добавляли AcOH (0,30 мл) и NaBH<sub>3</sub>CN (57 мг, 0,86 ммоль) при комнатной температуре и смесь нагревали до 60 °C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=6:1) с получением указанного в заголовке соединения (70 г, 60%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 381,0.

Стадия 2: 3-(5-амино-6-((1-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид

Пример A24 (27 мг, 26%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и N,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,46-2,26 (m, 8H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,66 (s, 1H), 0,48-0,26 (m, 4H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 484,2.

Пример A25

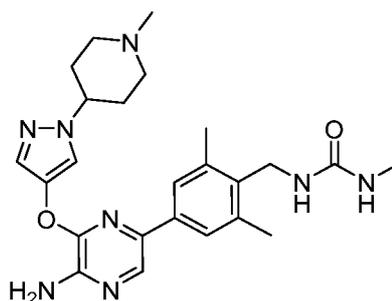
N-(1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопропил)-2,2,2-трифторэтан-1-сульфонамид



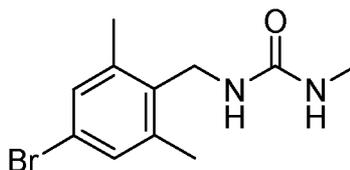
Пример A25 (32 мг, 26%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 5 из 5-(3-(1-аминоциклопропил)-5-метилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и 2,2,2-трифторэтансульфонилхлорида.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,23-4,07 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15-1,94 (m, 6H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$  = 566,3.

Пример A26

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилмочевина

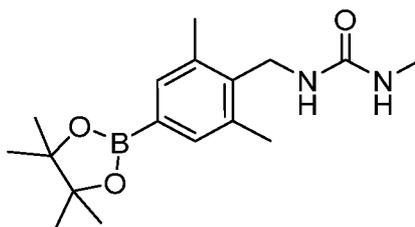


Стадия 1: 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-метилмочевина



К перемешиваемому раствору 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина (100 мг, 0,451 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,902 ммоль) и трифосген (45 мг, 0,144 ммоль) при 0 °C. Через 3 часа добавляли метиламин в THF (2 М, 0,45 мл, 0,90 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл 3 раза). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=8:1) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 45%). LC-MS (M+H) $^+$  = 271,1.

Стадия 2: 1-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-метилмочевина



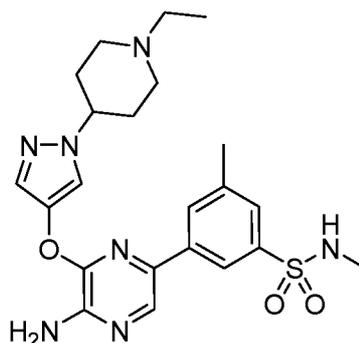
Указанное в заголовке соединение (44 мг, 68%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-метилмочевины и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 319,3.

Стадия 3: 1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилмочевина

Пример А26 (11 мг, 20%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 1-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-метилмочевины. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 5,96-5,83 (m, 1H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,21-4,03 (m, 3H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,53 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 465,2.

Пример А27

3-(5-амино-6-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид



Стадия 1: 3-(5-амино-6-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение (2,0 г, 99%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из N,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида и 5-бром-3-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 444,1.

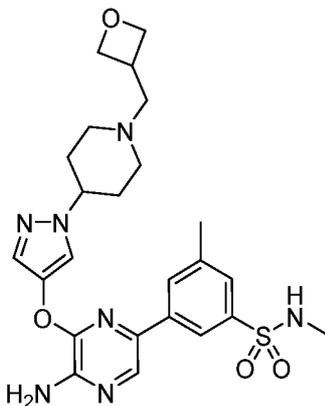
Стадия 2: 3-(5-амино-6-((1-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-

## 2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид

К раствору 3-(5-амино-6-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамида (400 мг, 0,898 ммоль) и ацетальдегида (200 мг, 4,49 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли AcOH (55 мг, 0,898 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 C в атмосфере азота, затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (114 мг, 1,80 ммоль). Через 1 час смесь концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением Примера A27 (53 мг, 12%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 6H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 6H), 1,02 (t, J = 7,2 Гц, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 472,1.

## Пример A28

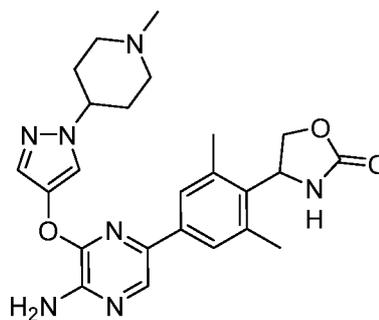
3-(5-амино-6-((1-(1-(оксетан-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамид



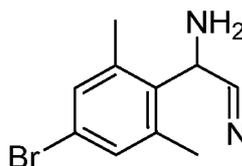
Пример A28 (14 мг, 20%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A27, на стадии 2 из 3-(5-амино-6-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N,5-диметилбензолсульфонамида и оксетан-3-карбальдегида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,67-4,57 (m, 2H), 4,25 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 6H), 2,15-1,81 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 514,2.

## Пример A29

4-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилфенил)оксазолидин-2-он



Стадия 1: 2-амино-2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетонитрил



К раствору 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (5,0 г, 22,3 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NH<sub>3</sub> в MeOH (7 M, 26 мл, 178 ммоль) и Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (7,67 г, 25,6 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 2 часа по каплям добавляли TMSCN (2,33 г, 22,3 ммоль). Через 24 часа добавляли ледяную воду (100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл 3 раза). Фильтрат экстрагировали EtOAc (300 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc: гексан=3:2) с получением указанного в заголовке соединения (2,07 г, 39%).

Стадия 2: гидрохлорид амино(4-бром-2,6-диметилфенил)уксусной кислоты



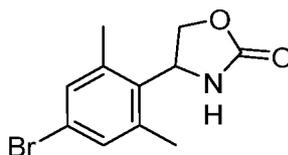
К 2-амино-2-(4-бром-2,6-диметилфенил)ацетонитрилу (1,71 г, 7,15 ммоль) добавляли водный HCl (6 M, 90 мл), затем смесь нагревали до 105 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель выпаривали при пониженном давлении примерно до одной трети исходного объема. Осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (865 мг, 41%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 258,1.

Стадия 3: гидрохлорид 2-амино-2-(4-бром-2,6-диметилфенил)этан-1-ола



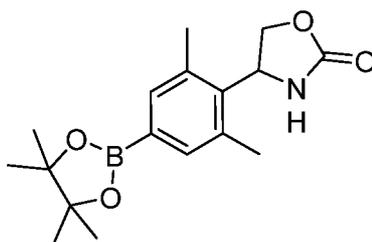
К раствору  $\text{LiBH}_4$  в THF (2,5 М, 7,6 мл, 7,540 ммоль) добавляли  $\text{TMSCl}$  (1,72 г, 15,00 ммоль) и гидрохлорид амино(4-бром-2,6-диметилфенил)уксусной кислоты (779 мг, 2,65 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч раствор охлаждали до 0 °С и осторожно добавляли  $\text{MeOH}$  (10 мл) и воду (100 мл). Через 15 мин осторожно добавляли насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  (250 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью  $\text{C18}$  хроматографии ( $\text{MeOH}$  в 0,1% водной  $\text{HCl}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 50%). LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 244,0$ .

Стадия 4: 4-(4-бром-2,6-диметилфенил)-1,3-оксазолидин-2-он



К раствору гидрохлорида 2-амино-2-(4-бром-2,6-диметилфенил)этан-1-ола (231 мг, 0,83 ммоль) и триэтиламина (303 мг, 2,85 ммоль) в  $\text{DCM}$  (15 мл) добавляли трифосген (148 мг, 0,47 ммоль) в  $\text{DCM}$  (5 мл) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь  $\text{DCM}$  (80 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{MeOH}:\text{DCM}=1:9$ ) с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, 51%). LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 270,0$ .

Стадия 5: 4-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазолидин-2-он



Соединение 5 (125 мг, 94%) получали способом, аналогичным способу,

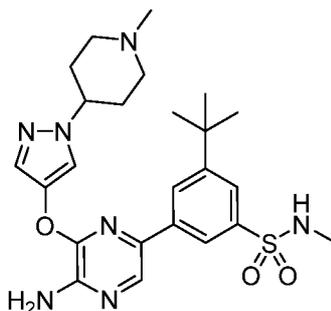
описанному в Примере А1, на стадии 6 из 4-(4-бром-2,6-диметилфенил)-1,3-оксазолидин-2-она и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 318,3.

Стадия 6: 4-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилфенил)оксазолидин-2-он

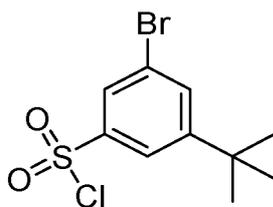
Пример А29 (16 мг, 12%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 4-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазолидин-2-она. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,47-5,37 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,05-1,91 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 464,1.

Пример А30

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(трет-бутил)-N-метилбензолсульфонамид

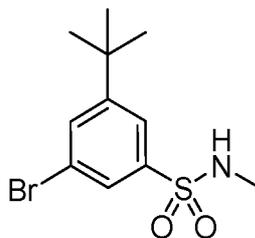


Стадия 1: 3-бром-5-трет-бутилбензол-1-сульфонилхлорид



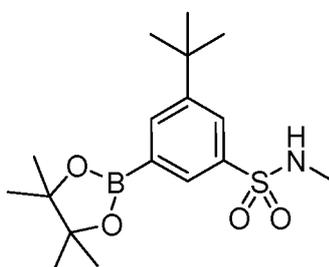
При -78 °С к раствору 1,3-дибром-5-трет-бутилбензола (1,00 г, 3,25 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли n-BuLi (н-бутиллитий) в гексанах (2,5 М, 0,2 мл, 3,83 ммоль) в атмосфере азота. Через 30 мин SO<sub>2</sub> (г) барботировали в смеси в течение 1 часа при той же температуре. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. К неочищенному веществу добавляли DCM (15 мл) и NCS (N-хлорсукцинимид) (457 мг, 3,25 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (50 мл 3 раза). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, неочищенный продукт).

## Стадия 2: 3-бром-5-трет-бутил-N-метилбензолсульфонамид



Соединение 1 (74 мг, 8% для 2 стадий) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 3 из 3-бром-5-трет-бутилбензол-1-сульфонилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 306,0.

Стадия 3: 3-трет-бутил-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



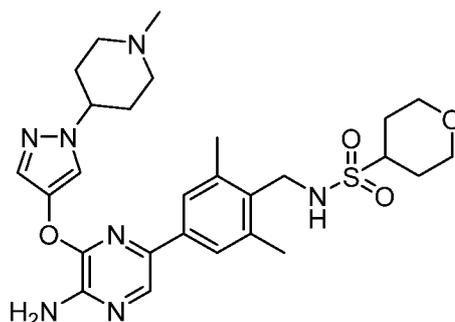
Указанное в заголовке соединение (67 мг, 79%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-5-трет-бутил-N-метилбензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 354,2.

Стадия 4: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(трет-бутил)-N-метилбензолсульфонамид

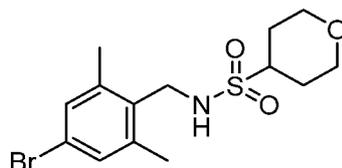
Пример А30 (18 мг, 21%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-трет-бутил-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 8,004-7,99 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,14-4,03 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 6H), 1,32 (s, 9H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 500,3.

Пример А31

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид

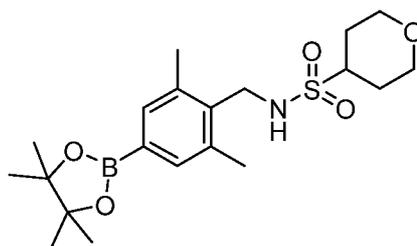


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид



Указанное в заголовке соединение (123 мг, 48%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 5 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и оксан-4-сульфонилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 362,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид



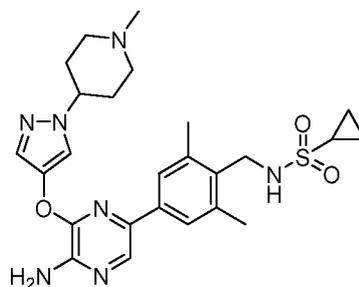
Указанное в заголовке соединение (99 мг, 71%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 410,2.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамид

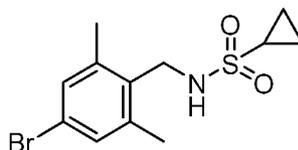
Пример A31 (19 мг, 14%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,99-3,91 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 556,4.

Пример A32

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)циклопропансульфонамид

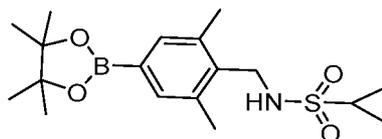


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)циклопропансульфонамид



Указанное в заголовке соединение (215 мг, 82%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 5 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и циклопропансульфонилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 318,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)циклопропансульфонамид



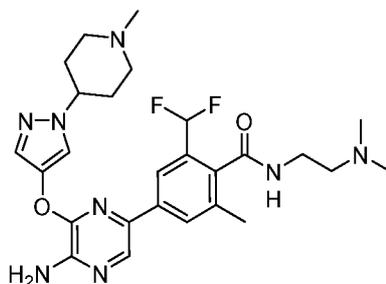
Указанное в заголовке соединение (119 мг, 71%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)циклопропансульфонамида и BPD. LC-MS (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> = 383,2.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)циклопропансульфонамид

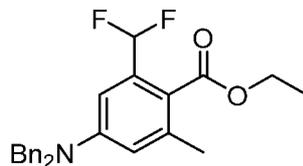
Пример A32 (8 мг, 6%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на финальной стадии из бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)циклопропансульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,23-4,08 (m, 3H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,30-2,21 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 6H), 0,99-0,91 (m, 4H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 512,2.

Пример A33

4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-(дифторметил)-N-(2-(диметиламино)этил)-6-метилбензамид



Стадия 1: этил-4-(добензиламино)-2-(дифторметил)-6-метилбензоат



Смесь пентан-2,4-диона (15 г, 150 ммоль), дибензиламина (44,3 г, 225 ммоль) и ацетата цинка (1,38 г, 7,5 ммоль) перемешивали при 50 С в течение 2 дней в атмосфере азота. Добавляли этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (24,9 г, 150 ммоль) и АсОН (300 мл) и смесь перемешивали при 120 С в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (300 мл). РН смеси доводили до 8 насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  (300 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{PE/EtOAc}$ = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 5%). LCMS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 410,1$ .

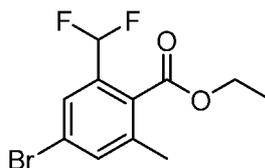
Этап 2: этил-4-амино-2-(дифторметил)-6-метилбензоат



$\text{Pd/C}$  (10% загрузки) добавляли к раствору этил-4-(добензиламино)-2-(дифторметил)-6-метилбензоата (3,0 г, 7,31 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (30 мл) и  $\text{AcOH}$  (15 мл) в атмосфере азота, затем систему продували водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат упаривали при сниженном давлении. Остаток поглощали в воде (50 мл) и рН смеси доводили до 8 насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{PE/EtOAc}$ = от 5/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 84%). LCMS  $(\text{M}+\text{H})^+ =$

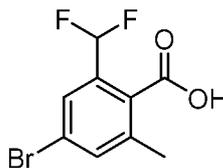
230.

Стадия 3: этил-4-бром-2-(дифторметил)-6-метилбензоат



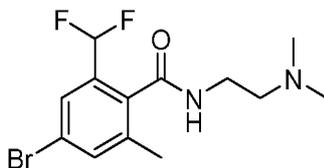
Бромид меди (1,37 г, 6,11 ммоль) и трет-бутил-нитрит (1,57 г, 15,3 ммоль) суспендировали в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 мл). Смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли этил-4-амино-2-(дифторметил)-6-метилбензоат (1,4 г, 6,11 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл). Через 1 ч смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли воду (30 мл) и доводили pH раствора до 2 с помощью водной  $\text{HCl}$  (2 М). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{PE/EtOAc}$  = от 5/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 61%). LCMS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 293, 295$ .

Стадия 4: 4-бром-2-(дифторметил)-6-метилбензойная кислота



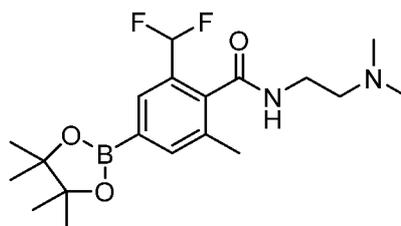
Смесь этил-4-бром-2-(дифторметил)-6-метилбензоата (1,1 г, 3,75 ммоль) и  $\text{NaOH}$  (0,6 г, 15 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли воду (10 мл) и доводили pH смеси до 2 с помощью водной  $\text{HCl}$  (2 М). Осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,60 мг, 60%).

Стадия 5: 4-бром-2-(дифторметил)-N-(2-(диметиламино)этил)-6-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение (0,64 г, 84%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 5 из 4-бром-2-(дифторметил)-6-метилбензойной кислоты и N1,N1-димилэтан-1,2-диамина. LCMS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 335, 337$ .

Стадия 6: 2-(дифторметил)-N-(2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



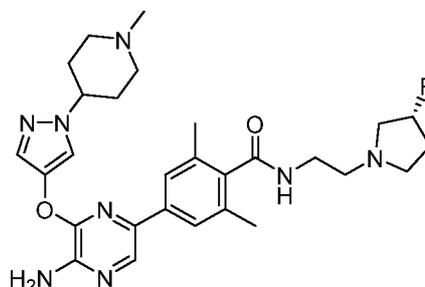
Указанное в заголовке соединение (0,40 г, 55%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 4-бром-2-(дифторметил)-N-(2-(диметиламино)этил)-6-метилбензамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 383,1.

Стадия 7: 4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-(дифторметил)-N-(2-(диметиламино)этил)-6-метилбензамид

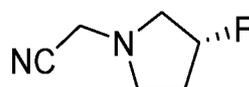
Пример А33 (140 мг, 62%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 2-(дифторметил)-N-(2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,9 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,58 (s, 1H), 7,14-6,83 (m, 3H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,08-1,95 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 529,5.

Пример А34

(R)-4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2,6-диметилбензамид

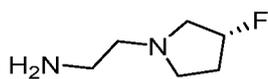


Стадия 1: (R)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)ацетонитрил



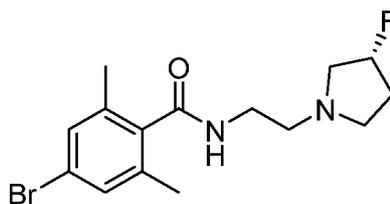
(R)-3-фторпирролидина гидрохлорид (1,0 г, 7,9 ммоль), 2-бромацетонитрил (0,55 мл, 7,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,3 г, 23,8 ммоль) суспендировали в CH<sub>3</sub>CN (30 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 99%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 129,0.

Стадия 2: (R)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-амин



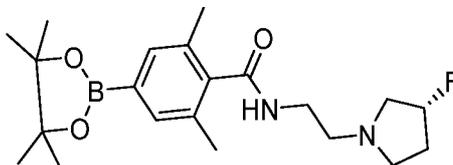
К раствору (R)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)ацетонитрила (1,0 г, 7,8 ммоль) в THF (30 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (740 мг, 19,5 ммоль) при 0 °С, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (4,0 мл). Через 15 мин смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали THF (20 мл). Фильтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 24%). LC-MS (M+H) + = 133,1.

Стадия 3: (R)-4-бром-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2,6-диметилбензамид



Указанное в заголовке соединение (433 мг, 70%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А3, на стадии 1 из 4-бром-2,6-диметилбензойной кислоты и (R)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-амина. LC-MS (M+H) + = 343,0.

Стадия 4: (R)-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение (90 мг, 30%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (R)-4-бром-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2,6-диметилбензамида и BPD. LC-MS (M+H) + = 391,2.

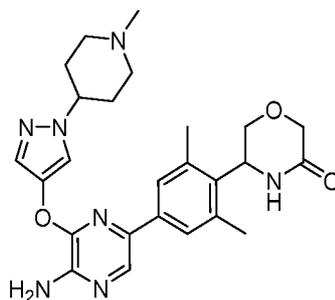
Стадия 5: (R)-4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2,6-диметилбензамид

Пример А34 (10 мг, 7%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO) δ 8,25-8,19 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,29-5,08 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,36 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 2,91-2,78 (m, 5H), 2,70-2,53 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,18-1,77 (m, 9H). LC-MS (M+H) + = 537,3.

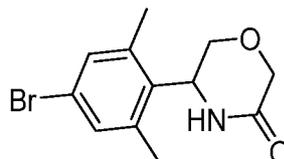
Пример А35

5-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-

2,6-диметилфенил)морфолин-3-он

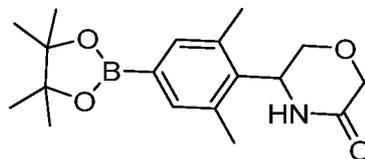


Стадия 1: 5-(4-бром-2,6-диметилфенил)морфолин-3-он



К раствору 2-амино-2-(4-бром-2,6-диметилфенил)этан-1-ола гидрохлорида (200 мг, 0,71 ммоль) и триэтиламина (203 мг, 1,91 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли хлорацетилхлорид (91 мг, 0,76 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Через 15 мин добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл 3 раза). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (15 мл) и добавляли порциями NaN (60%, 37 мг, 0,92 ммоль) при 0 С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM=1:12) с получением указанного в заголовке соединения (123 мг, 61%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 284,0.

Стадия 2: 5-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолин-3-он



Указанное в заголовке соединение (123 мг, 96%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 5-(4-бром-2,6-диметилфенил)морфолин-3-она и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 332,3.

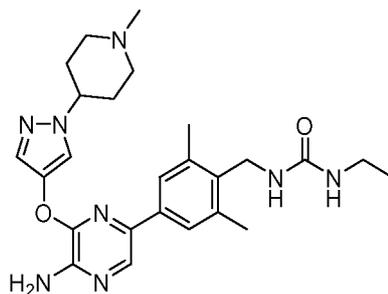
Стадия 3: 5-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилфенил)морфолин-3-он

Пример A35 (16 мг, 16%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-

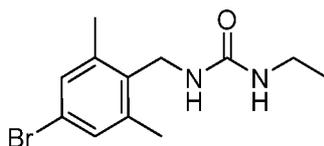
ил)окси)пиразин-2-амин и 5-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолин-3-она.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,13-1,93 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 478,2.

### Пример А36

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-этилмочевина

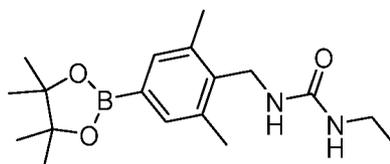


Стадия 1: 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-этилмочевина



К перемешиваемому раствору 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина (150 мг, 0,70 ммоль) и триэтиламина (142 мг, 1,40 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли этилизоцианат (50 мг, 0,70 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь распределяли между водой (10 мл) и DCM (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, 72%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 287,1.

Стадия 2: 1-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-этилмочевина



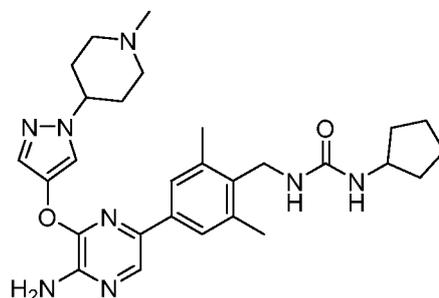
Указанное в заголовке соединение (82 мг, 59%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-этилмочевины и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 333,1.

Стадия 3: 1-[[4-(5-амино-6-[[1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]окси]пиразин-2-ил)-2,6-диметилфенил]метил]-3-этилмочевина

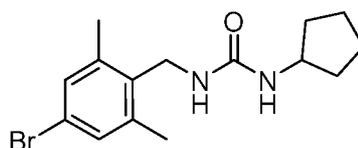
Пример А36 (18 мг, 19%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и 1-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-этилмочевини.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 5,86-5,78 (m, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,14-1,88 (m, 6H), 0,95 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H). LC-MS (M+H) $^+$  = 479,4.

Пример А37

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-циклопентилмочевина

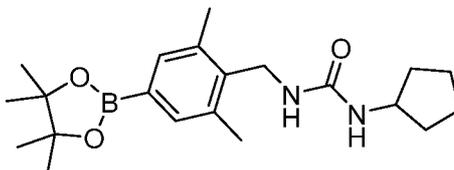


Стадия 1: 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-циклопентилмочевина



Указанное в заголовке соединение (68 мг, 45%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А26, на стадии 1 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и циклопентиламина. LC-MS (M-H) $^-$  = 323,1.

Стадия 2: 1-циклопентил-3-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-мочевина



Указанное в заголовке соединение (33 мг, 53%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-циклопентилмочевини и BPD. LC-MS (M+H) $^+$  = 373,2.

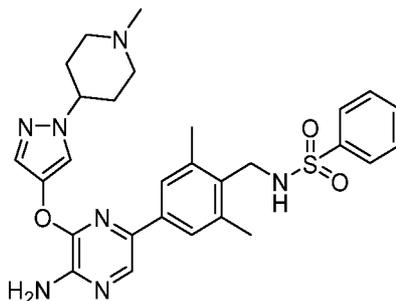
Стадия 3: 1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-циклопентилмочевина

Пример А37 (9 мг, 8%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на финальной стадии из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-

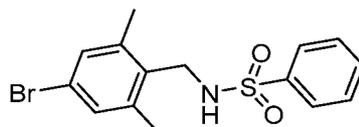
4-ил)окси)пиразин-2-амин и 1-циклопентил-3-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-мочевины.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 5,75-5,64 (m, 2H), 4,25-4,05 (m, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,90 (m, 6H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,60-1,39 (m, 4H), 1,30-1,14 (m, 3H). LC-MS (M+H) $^+$  = 519,4.

### Пример А38

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)бензолсульфонамид

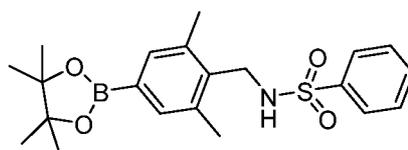


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (116, 23%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А20, на стадии 5 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и бензолсульфонилхлорида. LC-MS (M-H) $^-$  = 352,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (190 мг, 64%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M-H) $^-$  = 400,1.

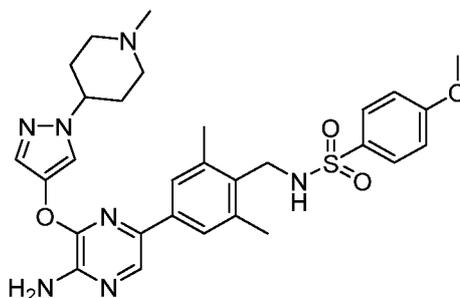
Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)бензолсульфонамид

Пример А38 (24 мг, 10%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)бензолсульфонамида.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H),

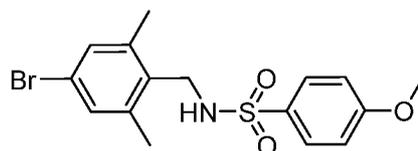
7,91-7,84 (m, 2H), 7,72-7,59 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,21 (d, J = 13,2 Гц, 9H), 2,15-1,93 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 548,4.

Пример А39

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метоксибензолсульфонамид

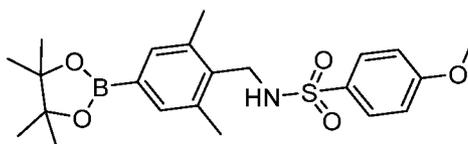


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-4-метоксибензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (107, 20%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А20, на стадии 5 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и 4-метоксибензолсульфонилхлорида. LC-MS (M-H)<sup>-</sup> = 382,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-4-метоксибензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (118 мг, 98%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-4-метоксибензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 432,3.

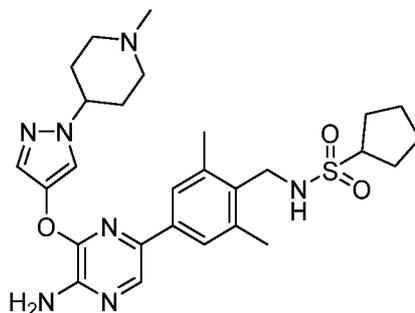
Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метоксибензолсульфонамид

Пример А39 (26 мг, 18%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-4-метоксибензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,22-4,07 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 5H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H),

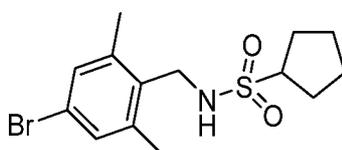
2,14 (s, 3H), 2,17-1,97 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 578,4.

Пример A40

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)циклопентансульфонамид

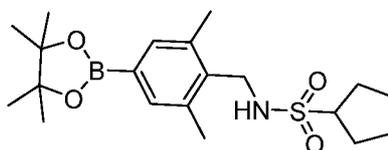


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)циклопентансульфонамид



Указанное в заголовке соединение (71 мг, 23%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 5 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и циклопентансульфонилхлорида. LC-MS (M-H)<sup>+</sup> = 344,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)циклопентансульфонамид



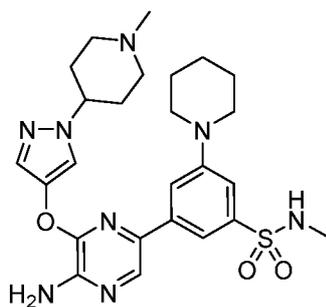
Указанное в заголовке соединение (78 мг, 96%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)циклопентансульфонамида и BPD. LC-MS (M-H)<sup>-</sup> = 392,2.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)циклопентансульфонамид

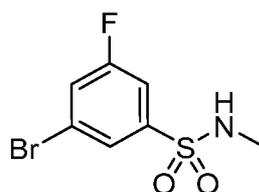
Пример A40 (19 мг, 13%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на финальной стадии из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)циклопентансульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,12-7,03 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,19-4,05 (m, 3H), 3,65-3,52 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,83 (m, 10H), 1,73-1,47 (m, 4H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 540,4.

Пример A41

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(пиперидин-1-ил)бензолсульфонамид

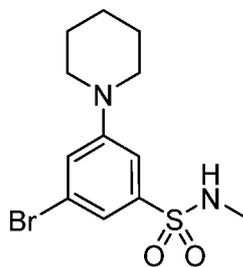


Стадия 1: 3-бром-5-фтор-N-метилбензолсульфонамид



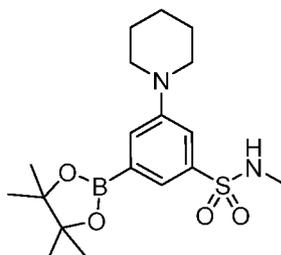
Указанное в заголовке соединение (1,62 г, 91%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А8, на стадии 3 из 3-бром-5-фторбензолсульфонилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 267,8.

Стадия 2: 3-бром-N-метил-5-(пиперидин-1-ил)бензолсульфонамид



Смесь 3-бром-5-фтор-N-метилбензолсульфонамида (255 мг, 0,951 ммоль), пиперидина (476 мг, 5,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (309 мг, 2,24 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали в течение 16 ч при 120 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (274 мг, 86%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 334,9.

Стадия 3: N-метил-3-(пиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



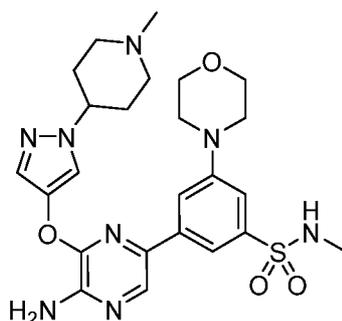
Указанное в заголовке соединение (257 мг, 82%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 3-бром-N-метил-5-(пиперидин-1-ил)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M-pin)<sup>+</sup> = 299,1.

Стадия 4: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(пиперидин-1-ил)бензолсульфонамид

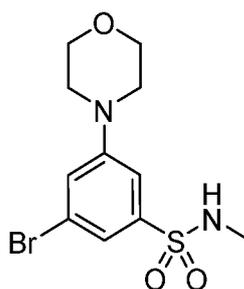
Пример A41 (25 мг, 18%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-метил-3-(пиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,41 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 6H), 1,67-1,55 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 527,3.

Пример A42

3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-морфолинобензолсульфонамид

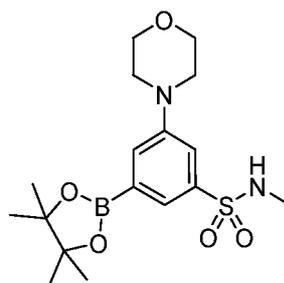


Стадия 1: 3-бром-N-метил-5-морфолинобензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (279 мг, 88%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A41, на стадии 2 из 3-бром-5-фтор-N-метилбензолсульфонамида и морфолина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 334,8.

Стадия 2: N-метил-3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



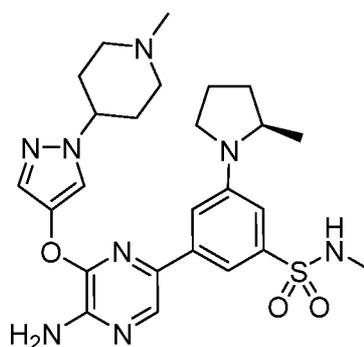
Указанное в заголовке соединение (144 мг, 66%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-бром-N-метил-5-(морфолин-4-ил)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 383,0.

Стадия 3: 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-морфолинобензолсульфонамид

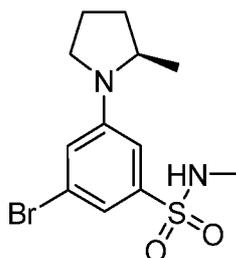
Пример А42 (28 мг, 21%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-метил-3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,42 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,88 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 529,3.

Пример А43

(R)-3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(2-метилпирролидин-1-ил)бензолсульфонамид



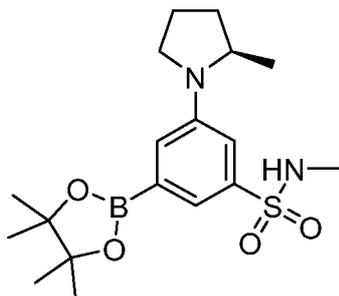
Стадия 1: (R)-3-бром-N-метил-5-(2-метилпирролидин-1-ил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение (286 мг, 90%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А41, на стадии 2 из 3-бром-5-фтор-N-

метилбензолсульфонамида и (2R)-2-метилпирролидина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 332,8.

Стадия 2: (R)-N-метил-3-(2-метилпирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



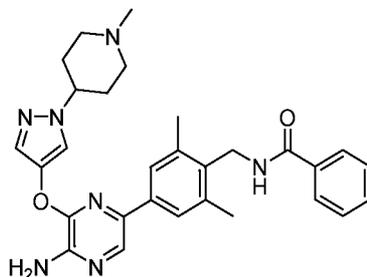
Указанное в заголовке соединение (202 мг, 74%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (R)-3-бром-N-метил-5-(2-метилпирролидин-1-ил)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M-pin)<sup>+</sup> = 299,1.

Стадия 3: (R)-3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(2-метилпирролидин-1-ил)бензолсульфонамид

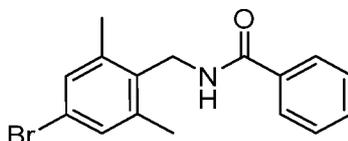
Пример А43 (39 мг, 30%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-N-метил-3-(2-метилпирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89-6,75 (m, 3H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,42 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12-1,90 (m, 9H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 527,3.

Пример А44

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)бензамид



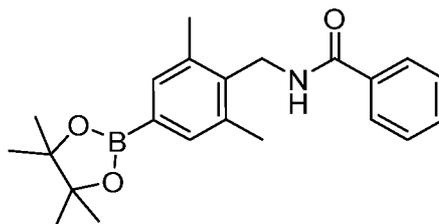
Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)бензамид



К перемешиваемой смеси 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина (150 мг, 0,70

ммоль) и бензоилхлорида (394 мг, 2,80 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли триэтиламин (213 мг, 2,10 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=8:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 89%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 318,1.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)бензамид



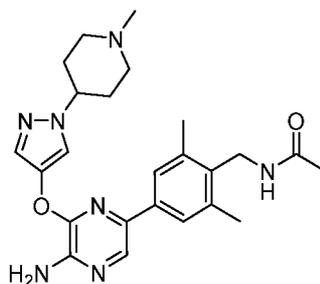
Указанное в заголовке соединение (146 мг, 66%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)бензамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 366,1.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)бензамид

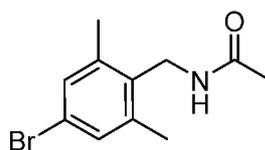
Пример A44 (7 мг, 3%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)бензамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51-8,44 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,39 (app s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,12-1,90 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 512,4.

Пример A45

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)ацетамид

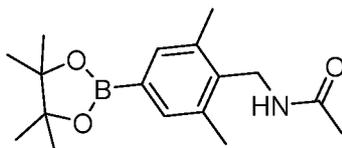


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (131 мг, 84%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А44, на стадии 1 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и AcCl. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 256,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)ацетамид



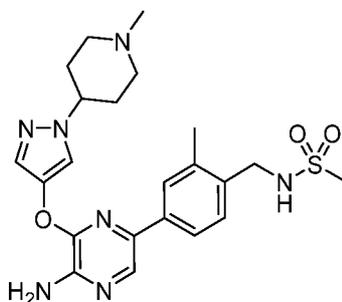
Указанное в заголовке соединение (88 мг, 80%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)бензамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 304,3.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)ацетамид

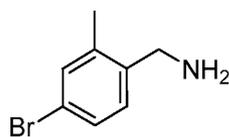
Пример А45 (19 мг, 13%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)ацетамида. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,13-1,90 (m, 6H), 1,79 (s, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 450,4.

Пример А46

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилбензил)метансульфонамид

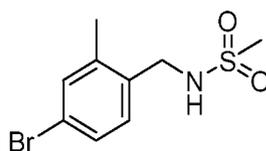


Стадия 1: (4-бром-2-метилфенил)метанамин



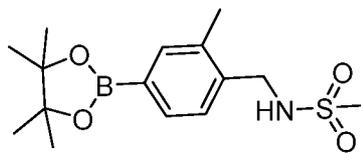
Указанное в заголовке соединение (2,29 г, 47%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A19, на стадии 1 из 4-бром-2-метилбензонитрила. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 200,0.

Этап 2: N-(4-бром-2-метилбензил)метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение (377 мг, 59%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 5 из (4-бром-2-метилфенил)метанамина и MsCl. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 277,7.

Стадия 2: N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)метансульфонамид



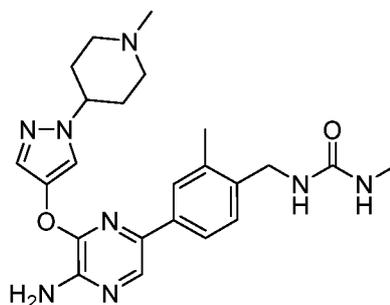
Указанное в заголовке соединение (142 мг, 71%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2-метилбензил)метансульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 326,2.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилбензил)метансульфонамид

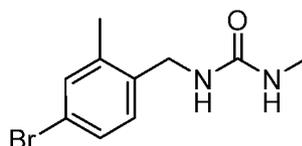
Пример A46 (24 мг, 21%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)метансульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,39 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,22-4,06 (m, 3H), 2,95-2,81 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 472,3.

Пример A47

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилбензил)-3-метилмочевина

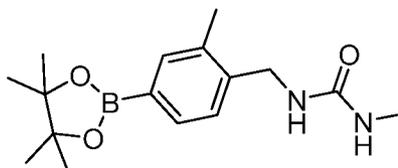


Стадия 1: 1-(4-бром-2-метилбензил)-3-метилмочевина



К перемешиваемой смеси 1-(4-бром-2-метилфенил)метанамина (460 мг, 2,292 ммоль) и N-метилкарбамоилхлорида (338 мг, 3,43 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (473 мг, 4,58 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 3 ч смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 93%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 259,0.

Стадия 2: 1-метил-3-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)мочевина



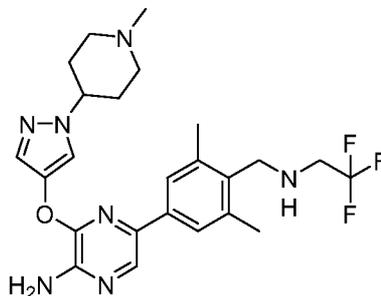
Указанное в заголовке соединение (140 мг, 68%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 1-(4-бром-2-метилбензил)-3-метилмочевины и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 305,0.

Стадия 3: 1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилбензил)-3-метилмочевина

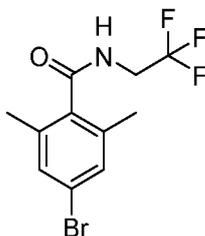
Пример A47 (13 мг, 12%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 1-метил-3-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)мочевина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,24 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,77 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 4,22-4,08 (m, 3H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,57 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15-1,90 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 451,4.

## Пример А48

5-(3,5-диметил-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

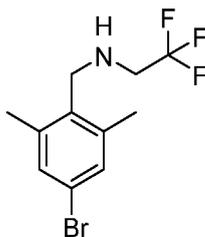


Стадия 1: 4-бром-2,6-диметил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



4-бром-2,6-диметилбензойную кислоту (1,5 г, 6,55 ммоль) и DMF (2 капли) растворяли в DCM (20 мл). Оксалилхлорид (1,1 мл, 13,1 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С и смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в безводном THF (10 мл), затем по каплям добавляли раствор к смеси 2,2,2-трифторэтан-1-амин (714 мг, 7,20 ммоль) и DIPEA (2,55 мл, 14,41 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 2 ч. Аккуратно добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 89%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 311,0.

Стадия 2: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин



К 4-бром-2,6-диметил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамиду (1,7 г, 5,48 ммоль) добавляли комплекс ВН<sub>3</sub>-ТНФ (1,0 М, 22 мл, 22 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли MeOH (10 мл).

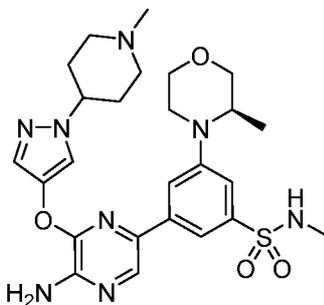
Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 37%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 297,0.

Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

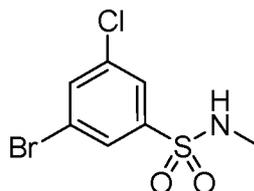
Раствор N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина (200 мг, 0,675 ммоль), BPD (257 мг, 1,01 ммоль), KOAc (133 мг, 1,35 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин (239 мг, 0,675 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 мг, 1,35 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 мг, 0,034 ммоль) и воду (10 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 12 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением Примера А48 (80 мг, 24%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,75 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,86 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 490,0.

Пример А49

(R)-3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(3-метилморфолино)бензолсульфонамид

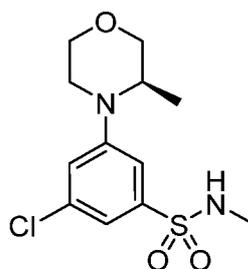


Стадия 1: 3-бром-5-хлор-N-метилбензолсульфонамид



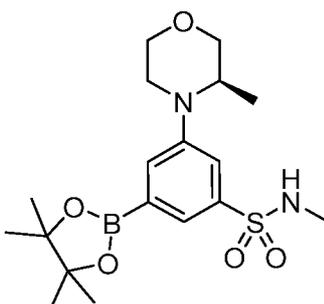
Указанное в заголовке соединение (596 мг, 61%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А7, на стадии 1 из 3-бром-5-хлорбензолсульфонилхлорида.

Стадия 2: (R)-3-хлор-N-метил-5-(3-метилморфолино)бензолсульфонамид



К перемешиваемой смеси 3-бром-5-хлор-N-метилбензолсульфонамида (560 мг, 1,95 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (395 мг, 3,91 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(dba)<sub>2</sub> (112 мг, 0,20 ммоль), JohnPhos (2-ди-т-бутилфосфино-бифенил) (58 мг, 0,20 ммоль) и t-BuOK (трет-бутоксид калия) (43,9 мг, 0,39 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °C. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью C18 флеш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (268 мг, 45%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 305,0.

Стадия 3: (R)-N-метил-3-(3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид



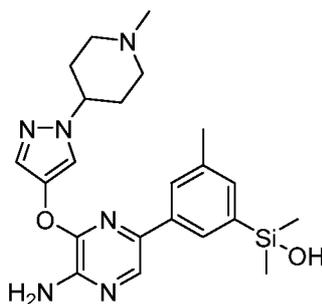
Указанное в заголовке соединение (248 мг, 83%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из (R)-3-хлор-N-метил-5-(3-метилморфолино)бензолсульфонамида и BPD. LC-MS (M-pin)<sup>+</sup> = 315,1.

Стадия 4: (R)-3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-N-метил-5-(3-метилморфолино)бензолсульфонамид

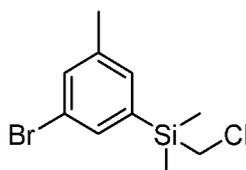
Пример A49 (32 мг, 21%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-N-метил-3-(3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,61-7,57 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H), 7,40-7,34 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 4,17-4,04 (m, 1 H), 4,03-3,91 (m, 2 H), 3,77-3,67 (m, 2 H), 3,62-3,51 (m, 1 H), 3,14-3,04 (m, 1 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,41 (d, J = 5,2 Гц, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13-1,89 (m, 6 H), 1,04 (d, J = 6,5 Гц, 3 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 543,3.

Пример A50

(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)диметилсиланол

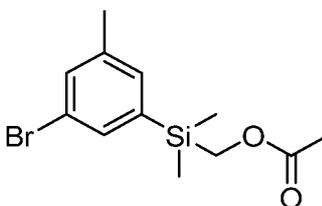


Стадия 1: (3-бром-5-метилфенил)(хлорметил)диметилсилан



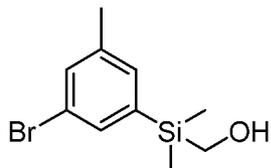
К раствору 1,3-дибром-5-метилбензола (2,0 г, 8,0 ммоль) в THF (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 3,2 мл, 8,0 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота. Через 1 час добавляли хлор(хлорметил)диметилсилан (1,7 г, 12 ммоль). Через 3 ч смесь нагревали до комнатной температуры, выливали в воду (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (60 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 0,18 (s, 6H).

Стадия 2: ((3-бром-5-метилфенил)диметилсилил)метилацетат



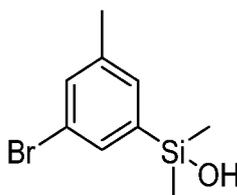
Смесь (3-бром-5-метилфенил)(хлорметил)диметилсилана (2,0 г, 7,2 ммоль) и KOAc (2,8 г, 28,8 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали в течение 3 часов при 90 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (60 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 74%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,32 (s, 6H).

Стадия 3: ((3-бром-5-метилфенил)диметилсилил)метанол



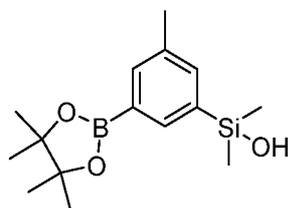
Раствор ((3-бром-5-метилфенил)диметилсилил)метилацетата (1,6 г, 5,31 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,46 г, 10,6 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 87%).  $^1H$  NMR (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,34 (s, 6H).

Стадия 4: (3-бром-5-метилфенил)диметилсиланол



10% гипохлорит натрия (6,8 г, 9,1 ммоль) медленно добавляли к водному раствору  $NaHCO_3$  (0,50 M, 37 мл), затем раствор медленно добавляли к раствору ((3-бром-5-метилфенил)диметилсилил)метанола (1,2 г, 4,63 ммоль), TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил) (72 мг, 0,463 ммоль) и KBr (55 мг, 0,463 ммоль) в ацетоне (60 мл) при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли насыщенный  $NH_4Cl$  (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г, 70%).  $^1H$  NMR (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 0,39 (s, 6H).

Стадия 5: диметил(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)силанол



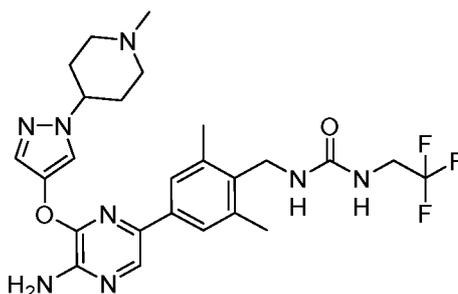
Указанное в заголовке соединение (500 мг, 70%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (3-бром-5-метилфенил)диметилсиланола и BPD.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 0,41 (s, 6H). LCMS (M+H) $^+$  = 293,1.

Стадия 6: (3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)диметилсиланол

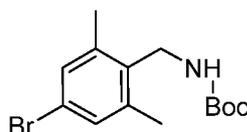
Пример А50 (30 мг, 16%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и диметил(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)силанола.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,25-4,08 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16-1,97 (m, 6H), 0,25 (s, 6H). LCMS (M+H) $^+$  = 439,3.

Пример А51

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-(2,2,2-трифторэтил)мочевина

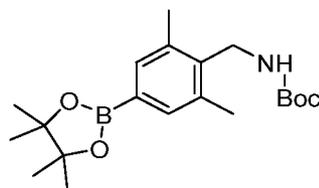


Стадия 1: трет-бутил (4-бром-2,6-диметилбензил)карбамат



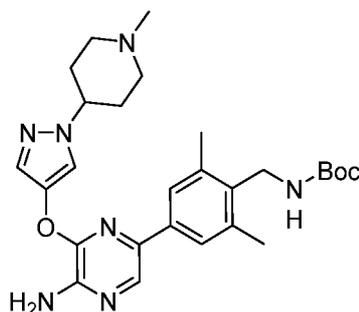
К раствору (4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина (300 мг, 1,4 ммоль) в THF (10 мл) добавляли триэтиламин (283 мг, 2,8 ммоль),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (448 мг, 2,8 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и смесь последовательно промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с силикагелем (PE:EtOAc=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 86%). LC-MS (M+H) $^+$  = 314,2, 316,2.

Этап 2: трет-бутил-(2,6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамат



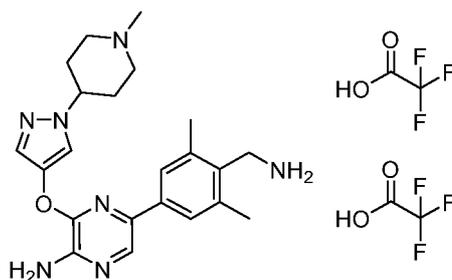
Указанное в заголовке соединение (250 мг, 69%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из трет-бутил (4-бром-2,6-диметилбензил)карбамата и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 362,3.

Стадия 3: трет-бутил(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)карбамат



5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин (188 мг, 0,5 ммоль), трет-бутил (2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамат (250 мг, 0,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 мг, 0,05 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 мг, 1,6 ммоль) добавляли в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) в атмосфере азота и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc (15 мл). Смесь промывали насыщенным соевым раствором (10 мл 2 раза) и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (DCM:MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 67%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 508,6.

Стадия 4: 5-(4-(аминометил)-3,5-диметилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин; бис-трифторуксусная кислота



К раствору трет-бутил (4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)карбамата (180 мг, 0,36 ммоль) в DCM (4 мл)

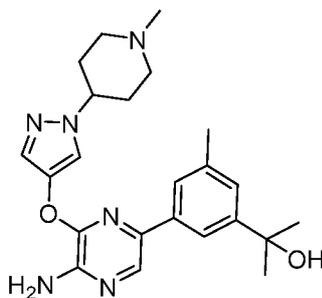
по каплям добавляли TFA (2 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 100%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =408,5.

Стадия 5: 1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-(2,2,2-трифторэтил)мочевина

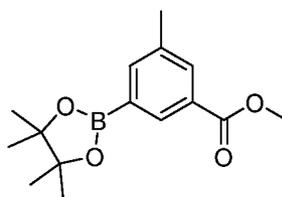
Смесь 2,2,2-трифторэтан-1-амина (121 мг, 1,2 ммоль) и пиридина (240 мг, 3,1 ммоль) в DCM (5 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли раствор трифосгена (134 мг, 0,45 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 35 °C и перемешивали в течение 1 ч, а затем 25 °C в течение 2 ч. Аликвоту (1,0 мл) смеси добавляли к раствору 5-(4-(аминометил)-3,5-диметилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина; бис-трифторуксусной кислоты (20 мг, 0,031 ммоль) и триэтиламина (15 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1,0 мл) при 0 °C. Через 3 часа добавляли DCM (10 мл) и смесь последовательно промывали H<sub>2</sub>O (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением Примера A51 (2,8 мг, 17%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,26 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =533,4.

Пример A52

2-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)пропан-2-ол

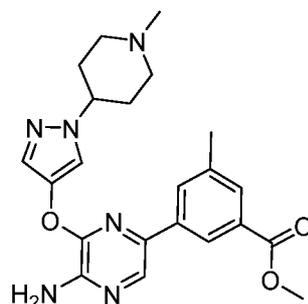


Стадия 1: метил 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



Указанное в заголовке соединение (800 мг, 96%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 3-бром-5-метилбензоата и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =277,2.

Стадия 2: метил-3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилбензоат



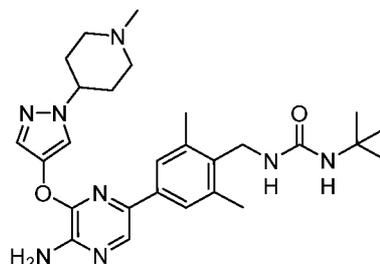
Указанное в заголовке соединение (300 мг, 71%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и метил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 423,3.

Стадия 3: 2-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)пропан-2-ол

К раствору метил 3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилбензоата (84 мг, 0,10 ммоль) в безводном THF (3 мл) по каплям добавляли MeLi в Et<sub>2</sub>O (1,6 M, 0,63 мл, 1,0 ммоль) при -78 °C в атмосфере азота. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной HPLC с получением Примера A52 (20 мг, 24%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 6H), 1,43 (s, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 423,3.

Пример A53

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-(трет-бутил)мочевина

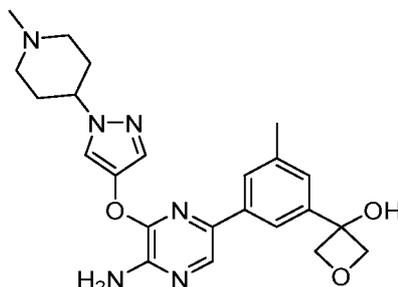


К перемешиваемой смеси 5-(4-(аминометил)-3,5-диметилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин, бис-трифторуксусной кислоты (100 мг, 0,158 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (90 мг, 0,89 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 2-

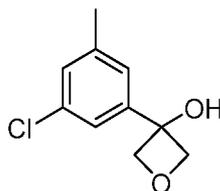
изоцианато-2-метилпропан (25 мг, 0,252 ммоль) при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением Примера А53 (19 мг, 24%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,65-4,52 (m, 1H), 3,59 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 2,64-2,54 (m, 3H), 2,43 (d, J = 5,0 Гц, 6H), 2,37-2,25 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 507,4.

#### Пример А54

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)оксетан-3-ол

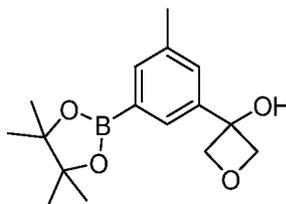


Стадия 1: 3-(3-хлор-5-метилфенил)оксетан-3-ол



К раствору 1-бром-3-хлор-5-метилбензола (2,0 г, 9,8 ммоль) в THF (30 мл) добавляли n-BuLi в гексане (2,5 М, 3,9 мл, 9,8 ммоль) при -78 °C в атмосфере азота. Через 1 ч по каплям добавляли оксетан-3-он (1,06 г, 14,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при -78 °C и нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в воду (100мл) и затем экстрагировали EtOAc (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 62%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 199,0.

Стадия 2: 3-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



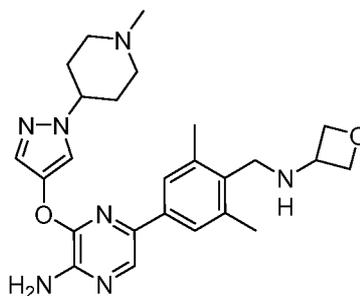
К раствору 3-(3-хлор-5-метилфенил)оксетан-3-ола (400 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли BPD (667 мг, 2,6 ммоль), дихлоробис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (179 мг, 0,24 ммоль) и AcOK (297 мг, 3,03 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °С, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (184 г, 31%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 291,1.

Стадия 3: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)оксетан-3-ол

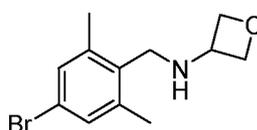
К смеси 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина (150 мг, 0,43 ммоль) в диоксане (9 мл) и воды (3 мл) добавляли 3-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол (187 мг, 0,64 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 мг, 0,04 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (178 мг, 1,29 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 95 °С, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением Примера A54 (59 мг, 32%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,86-4,63 (m, 4H), 4,20-4,06 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 437,3.

Пример A55

5-(3,5-диметил-4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

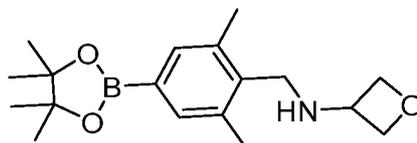


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)оксетан-3-амин



К раствору 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (3,0 г, 14 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли оксетан-3-амин (0,85 г, 11,7 ммоль) и NaBH(OAc) 3 (5,0 г, 23,4 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 63%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 270, 272.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)оксетан-3-амин.



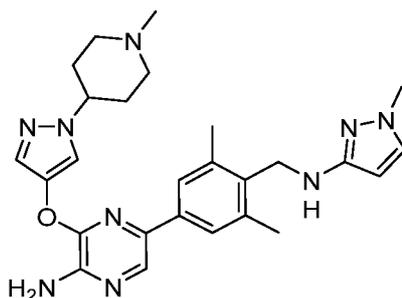
Указанное в заголовке соединение (1,5 г, 63%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)оксетан-3-амин и BPD. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 318,2.

Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

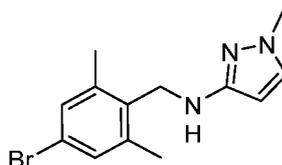
Пример A55 (310 мг, 24%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)оксетан-3-амин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,60-3,52 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 464,3.

Пример A56

5-(3,5-диметил-4-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

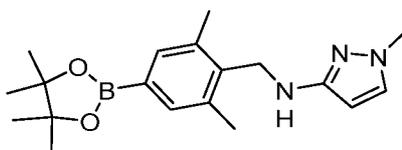


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин



К перемешиваемой смеси 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (1,14 г, 5,1 ммоль) и 1-метилпиразол-3-амин (400 мг, 3,9 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли AcOH (50 мг, 0,78 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч смесь охлаждали до 0 °C и добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (492 мг, 7,8 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем снова охлаждали до 0 °C. Добавляли воду (5 мл) и осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали EtOAc (10 мл 3 раза) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 35%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 294,1.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин



Указанное в заголовке соединение (116 мг, 50%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 342,1.

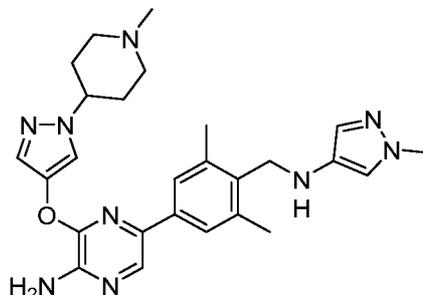
Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

Пример A56 (10 мг, 7%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,49 (s, 2 H), 7,33-7,28 (m, 1 H), 6,67 (s, 2 H), 5,44-5,40 (m, 1 H), 4,98 (t,

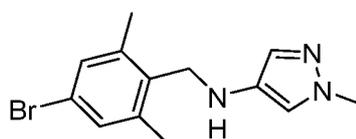
J = 5,6 Гц, 1 H), 4,19-4,07 (m, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 2,90-2,81 (m, 2 H), 2,36 (s, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,12-1,90 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 488,3.

#### Пример A57

5-(3,5-диметил-4-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

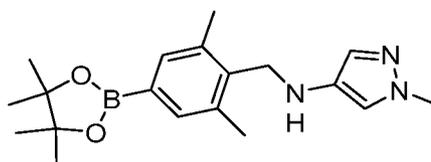


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-метил-1H-пиразол-4-амин



Указанное в заголовке соединение (216 мг, 35%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A56, на стадии 1 из 4-бром-2,6-диметилбензальдегида и 1-метилпиразол-4-амина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 294,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-метил-1H-пиразол-4-амин



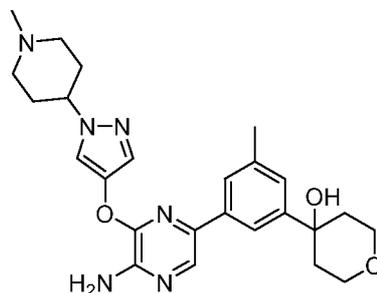
Указанное в заголовке соединение (162 мг, 57%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-метил-1H-пиразол-4-амина и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 342,1.

Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

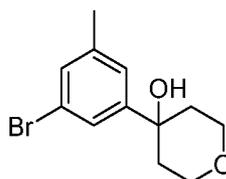
Пример A57 (20 мг, 15%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-метил-1H-пиразол-4-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 4,30-4,22 (m, 1 H), 4,19-4,07 (m, 1 H), 3,96-3,87 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,90-2,81 (m, 2 H), 2,35 (s, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,11-1,91 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 488,3.

## Пример A58

4-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол

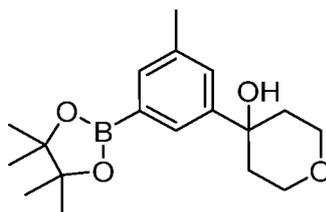


Стадия 1: 4-(3-бром-5-метилфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол



К раствору 1,3-дибром-5-метилбензола (2,0 г, 8,0 ммоль) в THF (5 мл) добавляли *n*-BuLi в гексане (1,6 М, 5 мл, 8,0 ммоль) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$ . Через 0,5 ч по каплям добавляли тетрагидро-4H-пиран-4-он (960 мг, 9,6 ммоль). Через еще 1 ч к смеси добавляли насыщенный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). После нагревания до комнатной температуры смесь разбавляли водой (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (PE:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 55%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =271,1, 273,1.

Стадия 2: 4-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол



Смесь 4-(3-бром-5-метилфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (1,0 г, 3,7 ммоль), BPD (1,88 г, 7,4 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (302 мг, 0,37 ммоль) и AcOK (1,0 г, 11,1 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (60 мл). Смесь промывали насыщенным соевым раствором (30 мл 2 раза) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

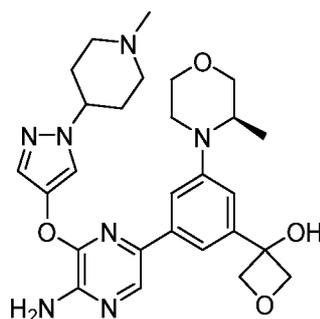
концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 85%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =319,3.

Стадия 3: 4-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол

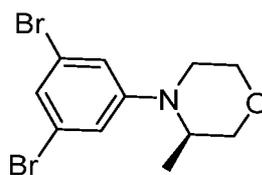
Пример A58 (10 мг, 7%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 4-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-4-ола. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,06-4,07 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 4H), 2,82 (d, J=9,2, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,0-1,9 (m, 7H), 1,5 (d, J=13,6). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =465,2.

Соединение A59

(R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(3-метилморфолино)фенил)оксетан-3-ол

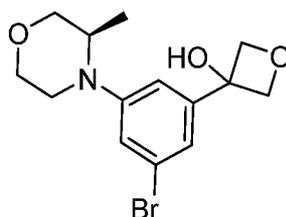


Стадия 1: (R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-метилморфолин



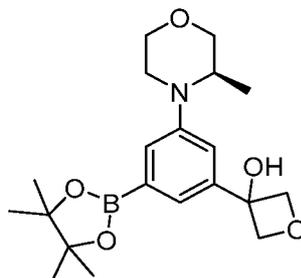
К раствору 1,3-дибром-5-йодбензола (2,0 г, 5,5 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли (R)-3-метилморфолин (558 мг, 5,5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (250 мг, 0,28 ммоль), ксантифос (310 мг, 0,55 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 г, 6,1 ммоль) в атмосфере азота и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 54%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 335,9, 337,9.

Стадия 2: (R)-3-(3-бром-5-(3-метилморфолино)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (150 мг, 31%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из (R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-метилморфолина и оксетан-3-она. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 328,0.

Стадия 3: (R)-3-(3-(3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



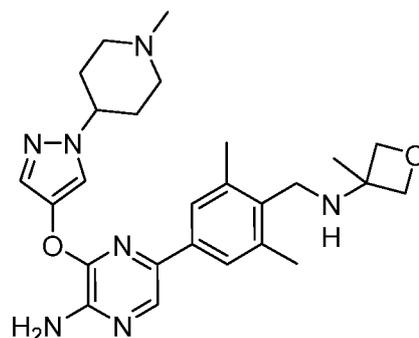
Указанное в заголовке соединение (147 мг, 85%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (R)-3-(3-бром-5-(3-метилморфолино)фенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 376,2.

Стадия 4: (R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(3-метилморфолино)фенил)оксетан-3-ол

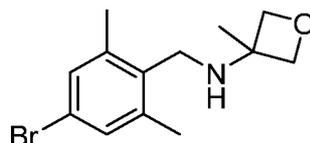
Пример А59 (10 мг, 5%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-3-(3-(3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,76-4,60 (m, 4H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05-1,79 (m, 6H), 1,00-0,90 (m, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 522,2.

Пример А60

5-(3,5-диметил-4-(((3-метилоксетан-3-ил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

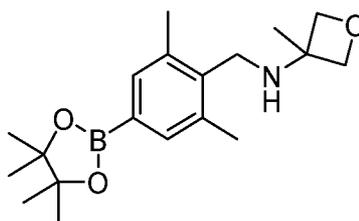


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-метилоксетан-3-амин



Указанное в заголовке соединение (1,6 г, 81%) получали способом, аналогичным способу получения на стадии 1 соединения A55 из 4-бром-2,6-диметилбензальдегида и 3-метилоксетан-3-амина. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 284, 286.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-метилоксетан-3-амин



Указанное в заголовке соединение (0,70 г, 38%) получали способом, аналогичным способу получения соединения A1 на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-3-метилоксетан-3-амина и BPD. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 332,2.

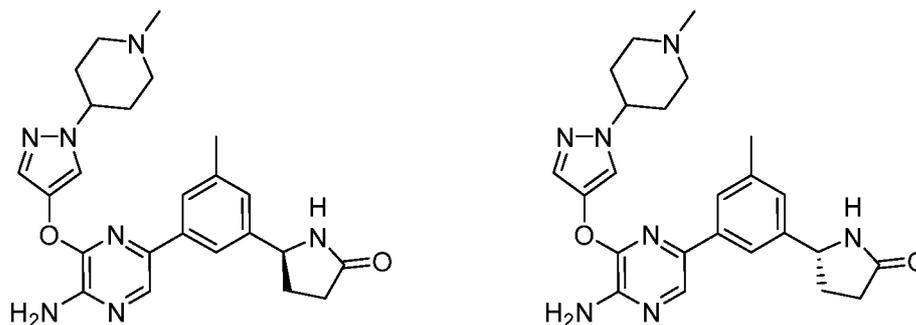
Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-(((3-метилоксетан-3-ил)амино)метил)фенил)-3-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

Пример A60 (105 мг, 52%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-метилоксетан-3-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 6H), 1,48 (s, 3H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 478,3.

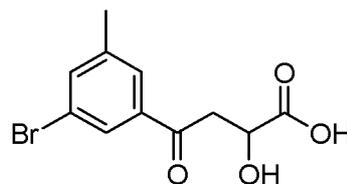
Пример A61A/A61B

(S)-5-(3-(5-амино-6-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)пирролидин-2-он и (R)-5-(3-(5-амино-6-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-

1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)пирролидин-2-он

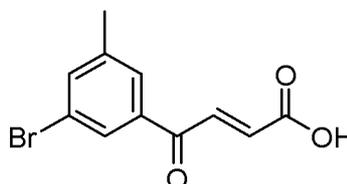


Стадия 1: 4-(3-бром-5-метилфенил)-2-гидрокси-4-оксобутановая кислота



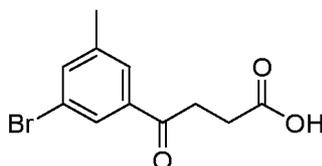
К раствору 1-(3-бром-5-метилфенил)этанона (4,26 г, 19,6 ммоль) в AcOH (70 мл) добавляли 2-оксоуксусную кислоту (2,90 г, 19,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 8 ч при 120 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,24 г, 40%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 286,9.

Стадия 2: 4-(3-бром-5-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота



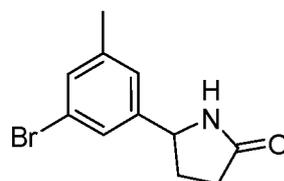
К раствору 4-(3-бром-5-метилфенил)-2-гидрокси-4-оксобутановой кислоты (2,8 г, 7,87 ммоль) в AcOH (60 мл) по каплям добавляли концентрированную HCl (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при 120 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 84%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 266,6.

Стадия 3: 4-(3-бром-5-метилфенил)-4-оксобутановая кислота



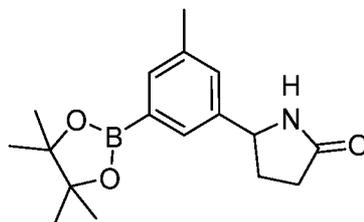
К перемешиваемому раствору 4-(3-бром-5-метилфенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты (2,0 г, 6,63 ммоль) в AcOH (18 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл) добавляли порошок Zn (500 мг, 7,26 ммоль) при комнатной температуре. Через 3 ч смесь разбавляли водой (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат экстрагировали этилацетатом (60 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 89%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 270,9.

Стадия 4: 5-(3-бром-5-метилфенил)пирролидин-2-он



К раствору 4-(3-бром-5-метилфенил)-4-оксобутановой кислоты (400 мг, 1,47 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NH<sub>4</sub>OAc (7,2 г, 88,4 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (488,0 мг, 7,38 ммоль) порциями при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 ч при 80 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 66%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 254,0.

Стадия 5: 5-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-2-он



Указанное в заголовке соединение (149 мг, 89%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 5-(3-бром-5-метилфенил)пирролидин-2-она и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 302,2.

Стадия 6:

(S)-5-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)пирролидин-2-он и (R)-5-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-

1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)пирролидин-2-он

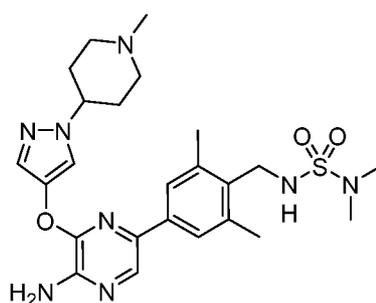
Примеры А61А/А61В получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-2-она и 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина, затем изомеры разделяли с помощью хиральной HPLC. Состояние аналитической хиральной HPLC: CHIRALPAK IC3, 4,6 x 50 мм; (Гексан:DCM = 3:1, содержит 0,1% Et<sub>2</sub>NH):IPA = 1:1; 1 мл/мин; 25 С.

Пример А61А ((R)-5-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил) пирролидин-2-он): (34 мг, 20%) <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,60-7,53 (m, 3 H), 7,04 (s, 1 H), 6,74 (s, 2 H), 4,69-4,59 (m, 1 H), 4,20-4,10 (m, 1 H), 2,89-2,79 (m, 2 H), 2,48-2,40 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,29-2,20 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,12-1,91 (m, 6 H), 1,85-1,73 (m, 1 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 448,3. Хиральная HPLC: tR = 3,50 мин.

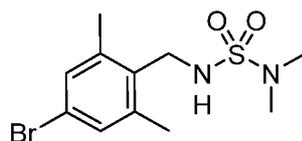
Пример А61В ((S)-5-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил) пирролидин-2-он): (30 мг, 18%) <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,60-7,53 (m, 3 H), 7,04 (s, 1 H), 6,74 (s, 2 H), 4,69-4,59 (m, 1 H), 4,20-4,10 (m, 1 H), 2,89-2,79 (m, 2 H), 2,48-2,40 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,29-2,20 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,12-1,91 (m, 6 H), 1,85-1,73 (m, 1 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 448,3. Хиральная HPLC: tR = 5,00 мин.

Пример А62

5-(4-[[диметилсульфамоил)амино]метил]-3,5-диметилфенил)-3-[[1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]окси]пиразин-2-амин

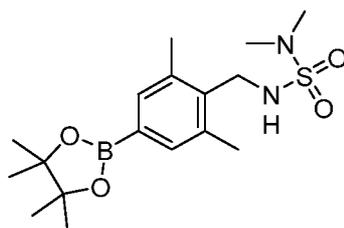


Стадия 1: [[(4-бром-2,6-диметилфенил)метил]сульфамоил]диметиламин



Указанное в заголовке соединение (375 мг, 71%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А11, на стадии 2 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина и диметилсульфамоилхлорида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 320,9.

Стадия 2: ([2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]сульфамоил)диметиламин



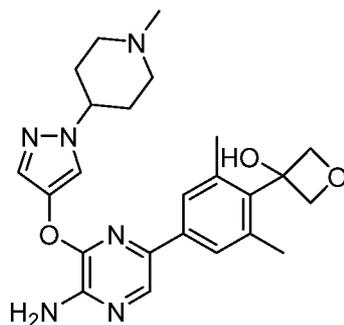
Указанное в заголовке соединение (168 мг, 59%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из [(4-бром-2,6-диметилфенил)метил]сульфамоил]диметиламина и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 369,0.

Стадия 3: 5-(4-[[[диметилсульфамоил]амино]метил]-3,5-диметилфенил)-3-[[1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]окси]пиразин-2-амин

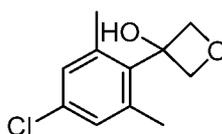
Пример А62 (35 мг, 17%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и ([2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]сульфамоил)диметиламина. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,27 (t, J = 5,4 Гц, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 4,18-4,08 (m, 1 H), 4,08-4,02 (m, 2 H), 2,90-2,78 (m, 2 H), 2,69 (s, 6 H), 2,36 (s, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 2,13-1,90 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 515,2.

Пример А63

3-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилфенил)оксетан-3-ол



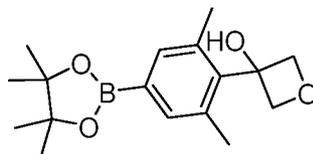
Стадия 1: 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)оксетан-3-ол



К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-йод-1,3-диметилбензола (798 мг, 3,0 ммоль) в безводном THF (10 мл) по каплям добавляли n-BuLi в гексанах (2,5 М, 1,2 мл, 3,0 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота. Через 3 ч добавляли оксетан-3-он (216 мг, 3,0 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин, затем добавляли насыщенный

раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 39%). LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> =195,2.

Стадия 2: 3-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



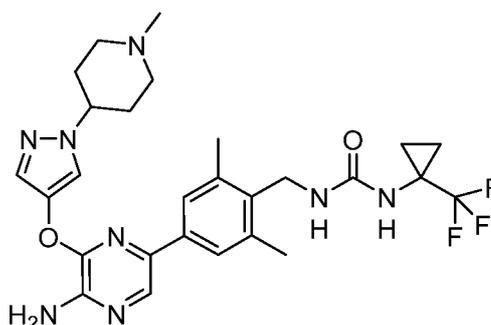
Смесь 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)оксетан-3-ола (250 мг, 1,17 ммоль), BPD (444 мг, 1,75 ммоль), дихлоробис(трициклогексилфосфин)палладия (II) (258 мг, 0,35 ммоль) и  $\text{AcOK}$  (344 мг, 3,51 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{PE}:\text{EtOAc}=10:1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 98%). LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> =287,2.

Стадия 3: 3-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилфенил)оксетан-3-ол

Пример А63 (55 мг, 41%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 3-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола и 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,08-1,94 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 451,2.

Пример А64

1-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)-3-(1-(трифторметил)циклопропил)мочевина

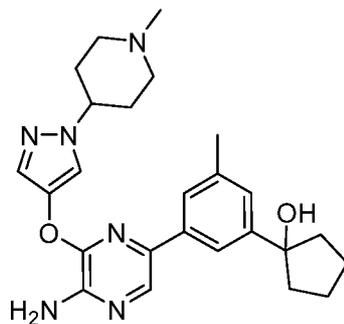


Смесь 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (18 мг, 0,12 ммоль), дифенилфосфонового азиды (33 мг, 0,12 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (12 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (1 мл)

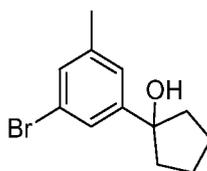
нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в THF (1 мл). Раствор по каплям добавляли к раствору 5-(4-(аминометил)-3,5-диметилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин; бис-трифторуксусной кислоты (50 мг, 0,079 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (24 мг, 0,24 ммоль) в THF (1 мл) при 0 °C. Через 3 часа добавляли EtOAc (10 мл) и органический слой последовательно промывали H<sub>2</sub>O (5 мл), насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением Примера А64 (24 мг, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 6H), 1,16 (s, 2H), 1,02 (s, 2H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 559,3.

#### Пример А65

1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопентан-1-ол

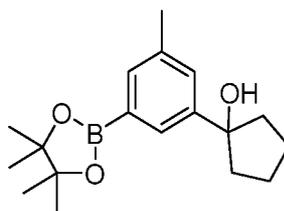


Стадия 1: 1-(3-бром-5-метилфенил)циклопентан-1-ол



Указанное в заголовке соединение (1,5 г, 74%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-метилбензола и циклопентанона. LCMS (M-OH)<sup>+</sup> = 237,239.

Стадия 2: 1-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопентан-1-ол



Указанное в заголовке соединение (1,2 г, 71%) получали способом, аналогичным

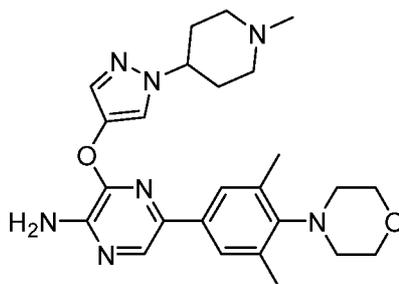
способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 1-(3-бром-5-метилфенил)циклопентан-1-ола и BPD. LCMS (M-OH)<sup>+</sup> = 285.

Стадия 3: 1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)циклопентан-1-ол

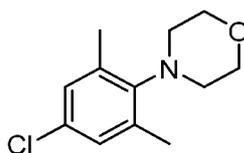
Пример А65 (50 мг, 27%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 1-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопентан-1-ола. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,91 (m, 6H), 1,86-1,66 (m, 8H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 449,4.

Пример А66

5-(3,5-диметил-4-морфолинофенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

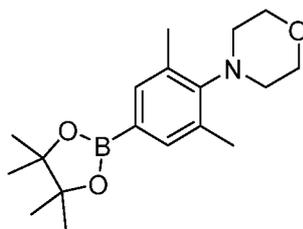


Стадия 1: 4-(4-хлор-2,6-диметилфенил)морфолин



Смесь 2-бром-5-хлор-1,3-диметилбензола (1,1 г, 5,0 ммоль), морфолина (522 мг, 6,0 ммоль), ксантфоса (286 мг, 0,50 ммоль), Pd(dba)<sub>2</sub> (287 мг, 0,50 ммоль) и t-BuOK (1,12 г, 10 ммоль) в толуоле (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме, затем разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали DCM (100 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (PE:EA = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 18%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 226,1.

Стадия 2: 4-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолин



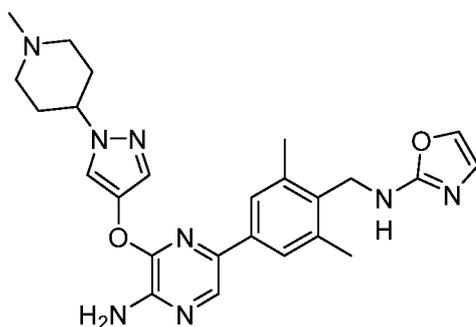
Смесь 4-(4-хлор-2,6-диметилфенил)морфолина (100 мг, 0,44 ммоль), BPD (168 мг, 0,66 ммоль), дихлоробис(трициклогексилфосфин)палладия (II) (96 мг, 0,13 ммоль) и АсОК (130 мг, 1,32 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА =10:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 93%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =228,1.

Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-морфолинофенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

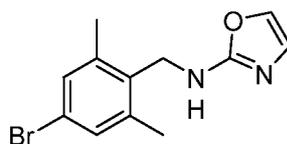
Пример А66 (28 мг, 30%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 4-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолина и 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,64 (s, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,01-2,97 (m, 4H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 464,2.

Пример А67

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)оксазол-2-амин



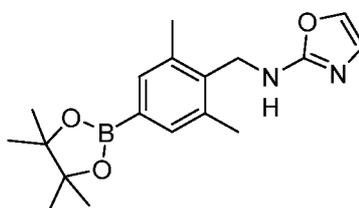
Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)оксазол-2-амин



К раствору 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (1,0 г, 4,72 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоногидразид (877 мг, 4,72 ммоль). Раствор перемешивали в

течение 3 ч при 60 °С и охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли t-BuOLi (755 мг, 9,44 ммоль), CuI (116 мг, 0,61 ммоль) и оксазол-2-амин (265 мг, 3,16 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 100 °С в атмосфере азота и охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в воду (100 мл) и затем экстрагировали EtOAc (100 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 44%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =281,0, 283,0.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)оксазол-2-амин.



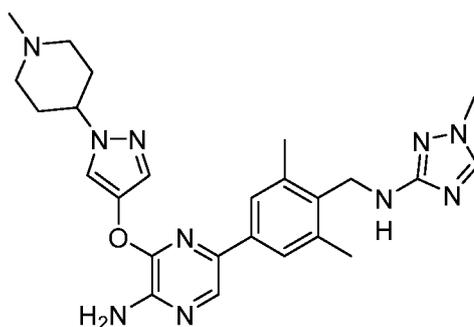
Указанное в заголовке соединение (500 мг, 74%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)оксазол-2-амин и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =329,3.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-ил)-2,6-диметилбензил)оксазол-2-амин

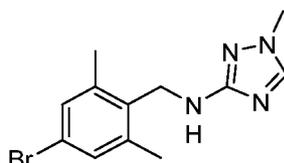
Пример А67 (62 мг, 30%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-амин и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)оксазол-2-амин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20-4,03 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,17-1,90 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =475,3.

Пример А68

5-(3,5-диметил-4-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-амин

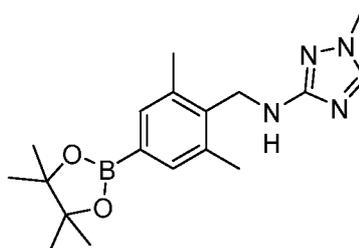


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амин



Указанное в заголовке соединение (400 мг, 29%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А67, на стадии 1 из 4-бром-2,6-диметилбензальдегида и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амин. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 295,1, 297,2.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амин



Указанное в заголовке соединение (290 мг, 62%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амин и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 343,3.

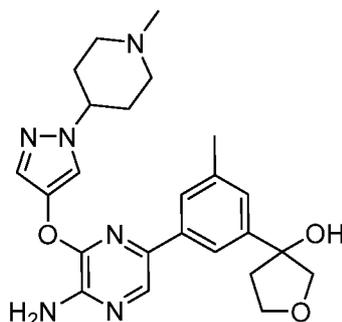
Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)фенил)-3-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

Пример А68 (66 мг, 32%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин) и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,22-1,92 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 489,3.

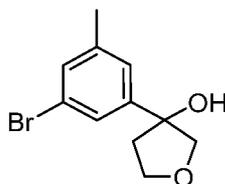
Пример А69

3-(3-(5-амино-6-(((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-

5-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол

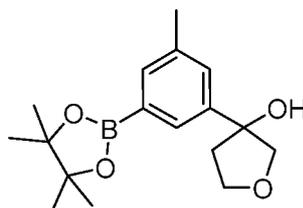


Стадия 1: 3-(3-бром-5-метилфенил)оксолан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (434 мг, 44%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-метилбензола и дигидрофурана-3-она. LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> = 239,0.

Стадия 2: 3-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



Указанное в заголовке соединение (89 мг, 78%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-(3-бром-5-метилфенил)оксолан-3-ола и BPD. LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> = 287,3.

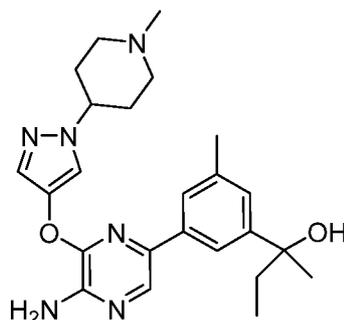
Стадия 3: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол

Пример А69 (25 мг, 17%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ола. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 4,17-4,05 (m, 1 H), 4,06-3,94 (m, 2 H), 3,83-3,72 (m, 2 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,32-2,23 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,15-1,91 (m, 7 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 451,3.

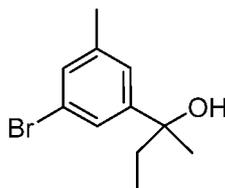
Пример А70

2-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-

## 5-метилфенил)бутан-2-ол

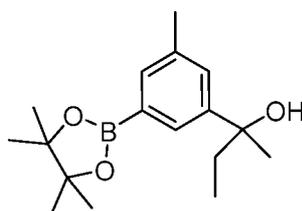


Стадия 1: 2-(3-бром-5-метилфенил)бутан-2-ол



Указанное в заголовке соединение (447 мг, 41%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-метилбензола и бутан-2-ола. LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> = 224,9.

Стадия 2: 2-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2-ол



Указанное в заголовке соединение (207 мг, 90%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 2-(3-бром-5-метилфенил)бутан-2-ола и BPD. LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> = 273,1.

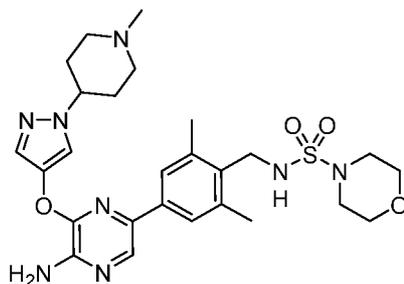
Стадия: 2-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)бутан-2-ол

Пример А70 (20 мг, 19%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 2-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутан-2-ола. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,65 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 4,17-4,05 (m, 1 H), 2,90-2,82 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,11-1,92 (m, 6 H), 1,77-1,62 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H), 0,70 (t, J = 7,3 Гц, 3 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 437,3.

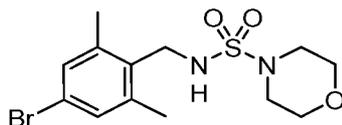
Пример А71

N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-

ил)-2,6-диметилбензил)морфолин-4-сульфонамид

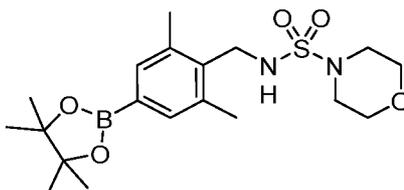


Стадия 1: N-(4-бром-2,6-диметилбензил)морфолин-4-сульфонамид



Указанное в заголовке соединение (295 мг, 62%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A11, на стадии 2 из 1-(4-бром-2,6-диметилфенил)метанамина гидрохлорид и морфолин-4-сульфонилхлорид. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 362,9.

Стадия 2: N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолин-4-сульфонамид



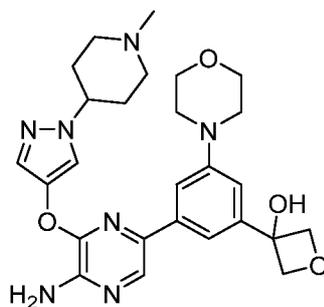
Указанное в заголовке соединение (130 мг, 47%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из N-(4-бром-2,6-диметилбензил)морфолин-4-сульфонамида и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 411,1.

Стадия 3: N-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-диметилбензил)морфолин-4-сульфонамид

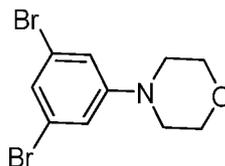
Пример A71 (19 мг, 13%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и N-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолин-4-сульфонамида. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,50 (s, 3 H), 6,71 (s, 2 H), 4,22-4,12 (m, 1 H), 4,12-4,07 (m, 2 H), 3,59-3,52 (m, 4 H), 3,05-2,98 (m, 4 H), 2,94-2,87 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,17-2,10 (m, 2 H), 2,10-1,92 (m, 4 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 557,4.

Пример A72

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-морфолинофенил)оксетан-3-ол

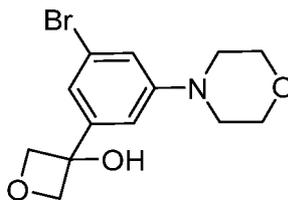


Стадия 1: 4-(3,5-дибромфенил)морфолин



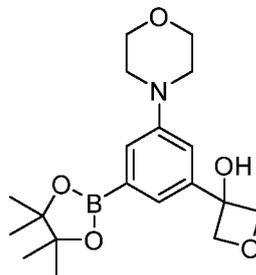
Указанное в заголовке соединение (1,2 г, 37%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A59, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-йодбензола и морфолина. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 322.

Стадия 2: 3-(3-бром-5-морфолинофенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (0,75 г, 64%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A54, на стадии 1 из 4-(3,5-дибромфенил)морфолина и оксетан-3-она. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 314, 316.

Стадия 3: 3-(3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (0,73 г, 85%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 3-(3-бром-5-морфолинофенил)оксетан-3-ола и BPD. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 362.

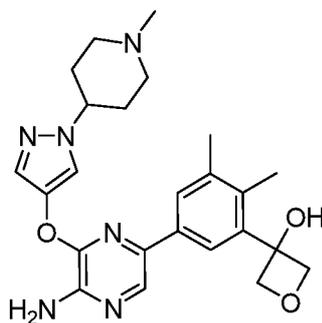
Стадия 4: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-морфолинофенил)оксетан-3-ол

Пример A72 (100 мг, 51%) получали способом, аналогичным способу, описанному

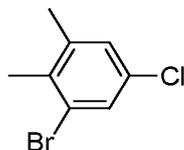
в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и 3-(3-морфолино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,79-4,69 (m, 4H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 6H). LCMS (M+H) $^+$  = 508,5.

#### Пример А73

3-(5-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-2,3-диметилфенил)оксетан-3-ол

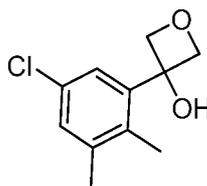


Стадия 1: 1-бром-5-хлор-2,3-диметилбензол



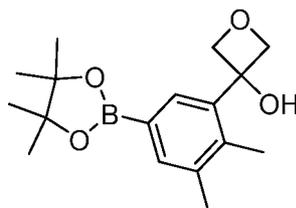
Указанное в заголовке соединение (385 мг, 46%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А84, на стадии 1 из 3-бром-4,5-диметиланилина.

Стадия 2: 3-(5-хлор-2,3-диметилфенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (304 мг, 82%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1-бром-5-хлор-2,3-диметилбензола и оксетан-3-она. LC-MS (M-OH) $^+$  = 195,0.

Стадия 3: 3-(2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



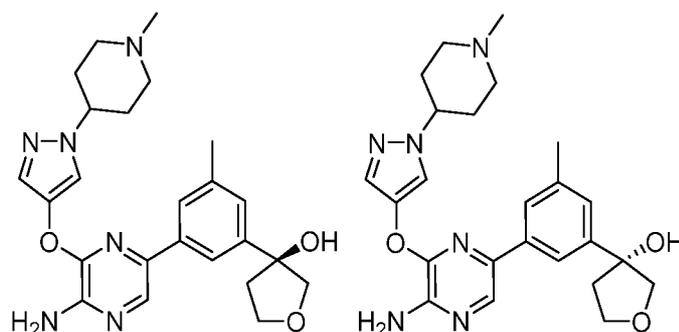
Указанное в заголовке соединение (264 мг, 65%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 2 из 3-(5-хлор-2,3-диметилфенил)оксетан-3-ола. LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> = 287,1.

Стадия 4: 3-(5-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-2,3-диметилфенил)оксетан-3-ол

Пример А73 (23 мг, 19%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-амин) и 3-(2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,63-7,54 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,01 (d, J = 6,7 Гц, 2 H), 4,71 (d, J = 6,7 Гц, 2 H), 4,15-4,01 (m, 1 H), 2,92-2,80 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,10-1,90 (m, 9 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 451,3.

Пример А74А/А74В

(S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол & (R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол



Пример А69 (700 мг) разделяли с помощью хиральной HPLC с получением Примера А74А/А74В. Состояние аналитической хиральной HPLC: CHIRALPAK IA3, 4,6 × 50 мм, 3 мкм; (Гексан:DCM = 3:1, содержит 0,1% Et<sub>2</sub>NH):EtOH = 9:1; 1 мл/мин; 25 С.

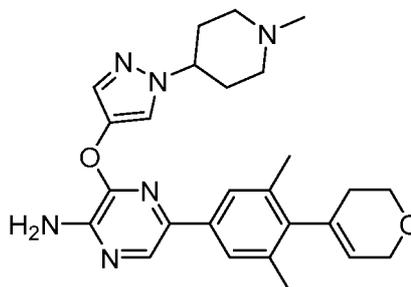
Пример А74А ((S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол): (228 мг, 33%) <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 4,15-4,03 (m, 1 H), 4,04-3,92 (m, 2 H), 3,81-3,70 (m, 2 H), 2,91-2,82 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,32-2,23 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,15-1,91 (m, 7 H). LC-MS

(M+H)<sup>+</sup> = 451,3. Хиральная HPLC: tR = 1,59 мин.

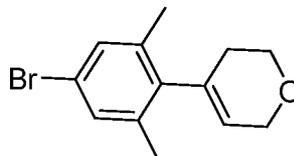
Пример А74В ((R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил) тетрагидрофуран-3-ол): (252 мг, 36%) <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 4,17-4,05 (m, 1 H), 4,06-3,94 (m, 2 H), 3,83-3,72 (m, 2 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,32-2,23 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,15-1,91 (m, 7 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 451,3. Хиральная HPLC: tR = 2,08 мин.

Пример А75

5-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

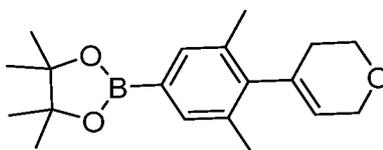


Стадия 1: 4-(4-бром-2,6-диметилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиран



Смесь 5-бром-2-йод-1,3-диметилбензола (1,55 г, 5,0 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,15 г, 5,5 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (204 мг, 0,25 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07г, 15 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали DCM (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (PE:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (772 мг, 58%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 267,0, 269,1.

Стадия 2: 2-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



4-(4-бром-2,6-диметилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиран (772 мг, 2,9 ммоль), BPD (810

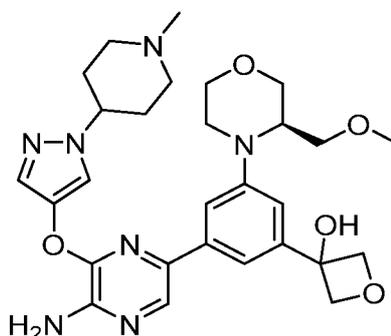
мг, 3,19 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (118 мг, 0,145 ммоль) и AcOK (853 мг, 8,7 ммоль) добавляли в диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 98%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 315,3.

Стадия 3: 5-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметилфенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

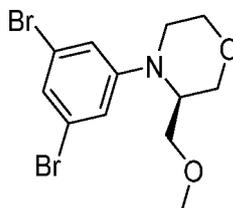
Пример A75 (57 мг, 62%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 2-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,61 (s, 2H), 5,47-5,40 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,25-1,88 (m, 17H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 461,3.

Пример A76

(R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(3-(метоксиметил)морфолино)фенил)оксетан-3-ол

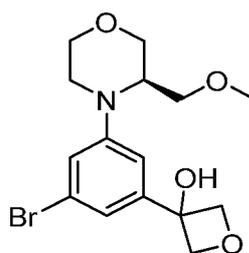


Стадия 1: (R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-(метоксиметил)морфолин



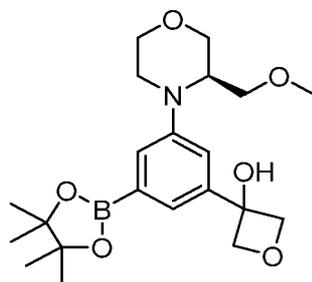
Указанное в заголовке соединение (0,41 г, 37%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A59, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-йодбензола и (R)-3-(метоксиметил)морфолина. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 366.

Стадия 2: (R)-3-(3-бром-5-(3-(метоксиметил)морфолино)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (0,14 г, 35%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из (R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-(метоксиметил)морфолина и оксетан-3-она. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 358,360.

Стадия 3: (R)-3-(3-(3-(3-метоксиметил)морфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



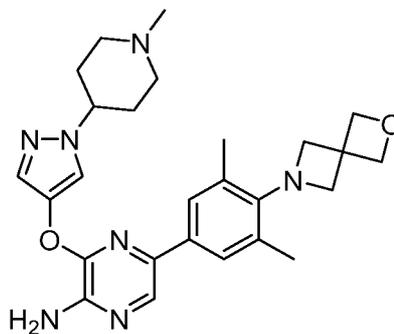
Указанное в заголовке соединение (0,14 г, 88%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (R)-3-(3-бром-5-(3-(метоксиметил)морфолино)фенил)оксетан-3-ола и BPD. LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 406.

Стадия 4: (R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(3-(метоксиметил)морфолино)фенил)оксетан-3-ол

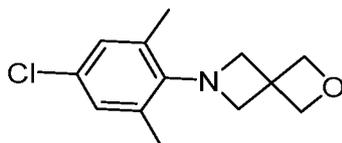
Пример А76 (45 мг, 21%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-3-(3-(3-(метоксиметил)морфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,78-4,69 (m, 4H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,70-3,53 (m, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 552,2.

Пример А77

5-(3,5-диметил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

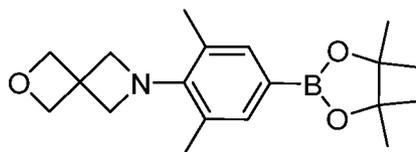


Стадия 1: 6-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



К раствору 2-бром-5-хлор-1,3-диметилбензола (200 мг, 0,87 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (181 мг, 1,73 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (891 мг, 2,60 ммоль), P(t-Bu)<sub>3</sub> Palladacycle Gen. 3 (53 мг, 0,09 ммоль) и P(t-Bu)<sub>3</sub> HBF<sub>4</sub> (27 мг, 0,09 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 5 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH в DCM (градиент от 0% до 13%) с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 79%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 238,2.

Стадия 2: 6-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



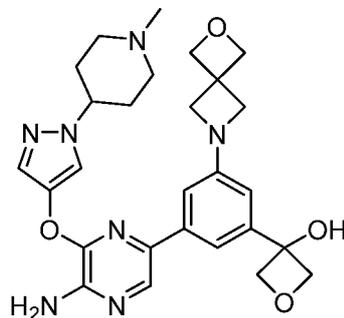
Указанное в заголовке соединение (175 мг, 78%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A54, на стадии 1 из 6-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 330,0.

Стадия 3: 5-(3,5-диметил-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

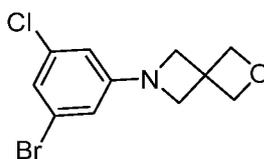
Пример A77 (7 мг, 9%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и 6-(2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 4,68 (s, 4 H), 4,27 (s, 4 H), 4,17-4,07 (m, 1 H), 2,91-2,82 (m, 2 H), 2,23 (d, J = 14,3 Гц, 9 H), 2,13-1,91 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 476,4.

## Пример А78

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол

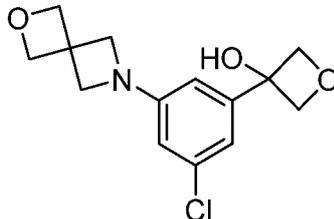


Стадия 1: 6-(3-бром-5-хлорфенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



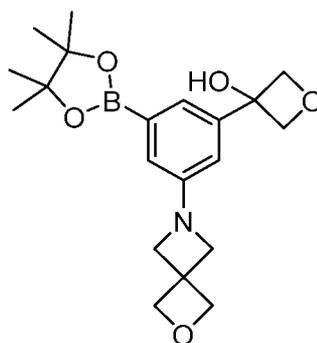
Указанное в заголовке соединение (650 мг, 49%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А22, на стадии 1 из 1-бром-3-хлор-5-фторбензола и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 287,9.

Стадия 2: 3-(3-хлор-5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (320 мг, 66%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 6-(3-бром-5-хлорфенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана и 3-оксетанона. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 282,0.

Стадия 3: 3-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (134 мг, 51%) получали способом, аналогичным

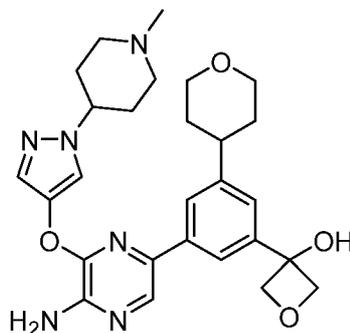
способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-(3-хлор-5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 374,1.

Стадия 4: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)оксетан-3-ол

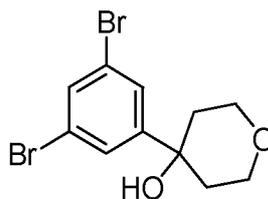
Пример А78 (17 мг, 12%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола и 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,77-4,64 (m, 8 H), 4,19-4,07 (m, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 2,91-2,82 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,11-1,90 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 520,4.

Пример А79

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)оксетан-3-ол

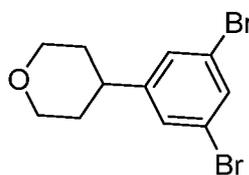


Стадия 1: 4-(3,5-дибромфенил)оксан-4-ол



Указанное в заголовке соединение (3,2 г, 30%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А58, на стадии 1 из 1,3,5-трибромбензола и тетрагидропиран-4-она. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70-7,61 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 3,77-3,60 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H).

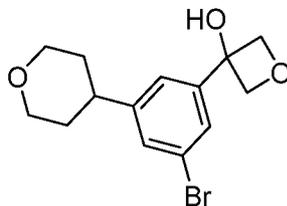
Стадия 2: 4-(3,5-дибромфенил)-тетрагидро-2H-пиран



Смесь 4-(3,5-дибромфенил) оксан-4-ола (300 мг, 0,89 ммоль), Et<sub>3</sub>SiH (1,56 г, 13,4

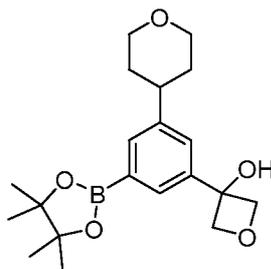
ммоль) и TFA (1,63 г, 14,3 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали в течение ночи при 40 °C в атмосфере азота. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 28%).

Стадия 3: 3-(3-бром-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (150 мг, 17%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A54, на стадии 1 из 4-(3,5-дибромфенил)оксана и 3-оксетанона.

Стадия 4: 3-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (44 мг, 13%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 3-(3-бром-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)оксетан-3-ола.

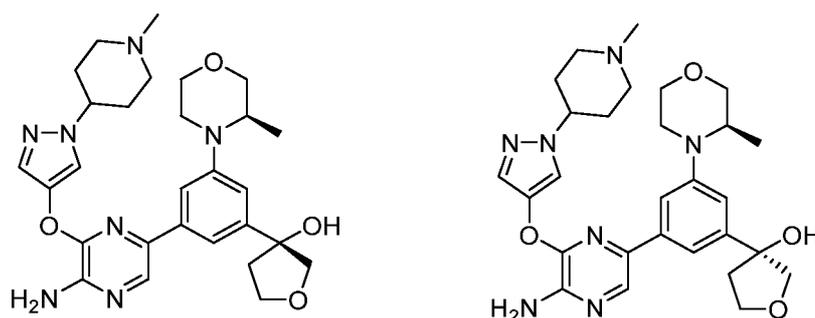
Стадия 5: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)оксетан-3-ол

Пример A79 (22 мг, 10%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,73 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 4,82-4,71 (m, 4 H), 4,18-4,04 (m, 1 H), 4,02-3,93 (m, 2 H), 3,53-3,39 (m, 2 H), 2,92-2,76 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,11-1,92 (m, 6 H), 1,79-1,67 (m, 4 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 507,0.

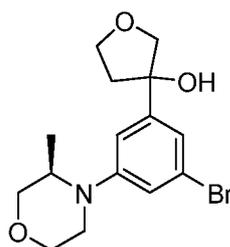
Пример A80A/A80B

(R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол и (S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-

метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

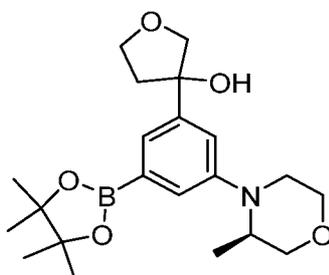


Стадия 1: 3-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



Указанное в заголовке соединение (500 мг, 48%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A54, на стадии 1 из (3R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-метилморфолина и дигидрофуран-3-она. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 341,9.

Стадия 2: 3-(3-((R)-3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



Указанное в заголовке соединение (300 мг, 65%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из 3-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 390,1.

Стадия 3: (R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол и (S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

Примеры A80A/A80B получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(3-((R)-3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ола, затем изомеры разделяли с помощью

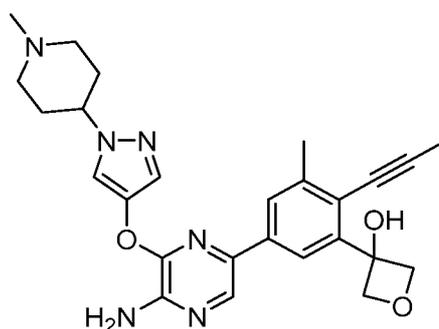
хиральной HPLC. Состояние аналитической хиральной HPLC: CHIRALPAK IA3, 4,6 × 50 мм, 3 мкм; (Гексан:DCM = 3:1, содержит 0,1% Et<sub>2</sub>NH):IPA = 4:1; 1 мл/мин; 25 С.

Пример А80А ((S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол): (22 мг, 35%) <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 5,35 (s, 1 H), 4,18-3,51 (m, 10 H), 3,26-3,16 (m, 1 H), 3,13-2,98 (m, 1 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,39-2,24 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,17-1,88 (m, 7 H), 1,00 (d, J = 6,4 Гц, 3 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 536,4. Хиральная HPLC: tR = 1,55 мин.

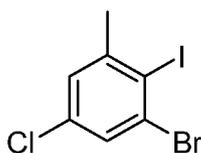
Пример А80А ((S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидрофуран-3-ол): (23 мг, 39%) <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 5,35 (s, 1 H), 4,18-3,51 (m, 10 H), 3,26-3,16 (m, 1 H), 3,13-2,98 (m, 1 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,39-2,24 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,17-1,88 (m, 7 H), 1,00 (d, J = 6,4 Гц, 3 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 536,4. Хиральная HPLC: tR = 57 мин.

Пример А81

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол



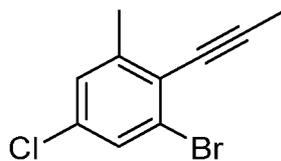
Стадия 1: 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метилбензол



Суспензию 2-бром-4-хлор-6-метиланилина (5,0 г, 22,8 ммоль) в воде (40 мл) и конц. HCl (30 мл) охлаждали до -5 С. К указанной выше суспензии по каплям добавляли водный раствор NaNO<sub>2</sub> (1,73 г, 25,1 ммоль), поддерживая температуру ниже 0 °С. Через 30 мин смесь медленно добавляли в KI (4,54 г, 27,4 ммоль) в 300 мл ледяной воды при энергичном перемешивании. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагировали EtOAc (400 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали NaHSO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле с PE с получением указанного в

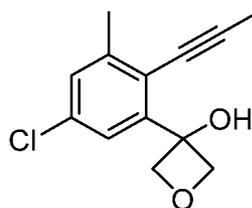
заголовке соединения (4,5 г, 60%).

Стадия 2: 1-бром-5-хлор-3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)бензол



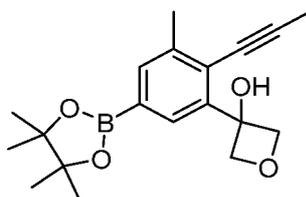
К раствору 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метилбензола (2,0 г, 6,1 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли триметил(проп-1-ин-1-ил)силана (680 мг, 6,1 ммоль), триэтиламин (1,85 г, 18,3 ммоль), CuI (348 мг, 1,8 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (352 мг, 0,3 ммоль) и TBAF (1,6 г, 6,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли EtOAc (100 мл) и органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле с PE с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Стадия 3: 3-(5-хлор-3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол



К раствору 1-бром-5-хлор-3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)бензола (1,2 г, 5,0 ммоль) в THF (10 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 2 мл) при -78 °C по каплям в атмосфере азота. Через 40 мин добавляли оксетан-3-он (357 мг, 5,0 ммоль) по каплям при -78 °C и смесь перемешивали еще 2 часа. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), нагревали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (15 мл 2 раза). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле с PE:EtOAc =14:5 с получением указанного в заголовке соединения (770 мг, 66%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =237,2.

Стадия 4: 3-(3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



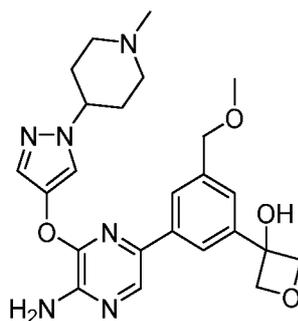
К раствору 3-(5-хлор-3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил)оксетан-3-ола (300 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли BPD (645 мг, 2,6 ммоль), KOAc (250 мг, 2,5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (116 мг, 0,13 ммоль) и XPhos (121 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 110 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (40 мл), затем последовательно промывали H<sub>2</sub>O (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле с PE:EtOAc =1:1 с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 86%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =329,3.

Стадия 5: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол

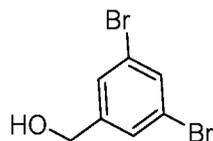
К раствору 3-(3-метил-2-(проп-1-ин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола (300 мг, 0,91 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин (322 мг, 0,91 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (628 мг, 4,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (74 мг, 0,09 ммоль), затем смесь нагревали до 100 °C в атмосфере азота. Через 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл), затем последовательно промывали H<sub>2</sub>O (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле, развивая с MeOH:DCM =1:4, затем дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением Примера A81 (6 мг, 14%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,11 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4,68 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4,17-4,06 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =475,4.

Пример A82

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(метоксиметил)фенил)оксетан-3-ол

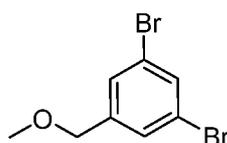


Стадия 1: (3,5-дибромфенил)метанол



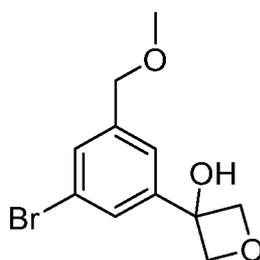
К раствору 3,5-дибромбензойной кислоты (2,0 г, 7,1 ммоль) в THF (20 мл) добавляли  $\text{BH}_3$  в THF (1,0 М, 14 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем осторожно добавляли метанол (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле (PE:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 95%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =265,8, 267,8.

Стадия 2: 1,3-дибром-5-(метоксиметил)бензол



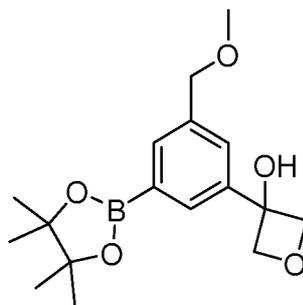
К раствору (3,5-дибромфенил)метанола (1,8 г, 6,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaH (60%, 330 мг, 8,25 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли MeI (0,70 мл, 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл 3 раза), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографа на силикагеле (PE:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 78%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =278,9, 280,9.

Стадия 3: 3-(3-бром-5-(метоксиметил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (550 мг, 34%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-(метоксиметил)бензола и оксетан-3-она. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =273,0, 275,0.

Стадия 4: 3-(3-(метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



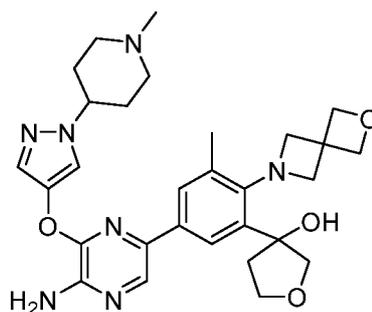
Указанное в заголовке соединение (500 мг, 77%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-(3-бром-5-(метоксиметил)фенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =321,2.

Стадия 5: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(метоксиметил)фенил)оксетан-3-ол

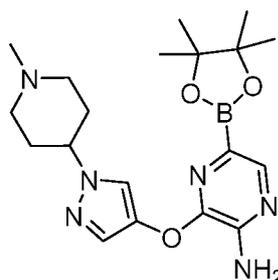
Пример А82 (20 мг, 15%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(3-метоксиметил)морфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,79-4,71 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,32(s, 3H), 2,88-2,85(m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,0-1,9 (m, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =467,2.

Пример А83

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



Стадия 1: 3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-амин



Смесь 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-

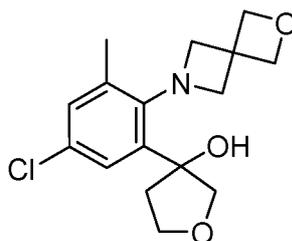
амин (2,0 г, 5,66 ммоль) и BPD (2,88 г, 11,3 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,26 г, 0,283 ммоль) и трициклогексилфосфина (0,12 г, 0,425 ммоль) и KOAc (1,11 г, 11,3 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали в течение ночи при 110 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с ацетонитрилом/водой с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 66%).  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,01 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 6,97 (s, 2 H), 4,15-4,03 (m, 1 H), 2,87-2,78 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 2,08-1,79 (m, 4 H), 1,16 (s, 12 H). LC-MS (M-pin+H)<sup>+</sup> = 319,0.

Стадия 2: 6-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



К раствору 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метилбензола (2,0 г, 5,5 ммоль) в диоксане (20 мл) и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептане (630 мг, 6,04 ммоль) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,83 г, 8,24 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (159 мг, 0,17 ммоль) и ксантфос (201 мг, 0,33 ммоль) в атмосфере азота, затем смесь нагревали до 90 °C. После 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0% до 30%) с получением указанного в заголовке соединения (1,52 г, 91%). LC-MS (M+1)<sup>+</sup> = 301,9.

Стадия 3: 3-(5-хлор-3-метил-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



Указанное в заголовке соединение (150 мг, 37%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A54, на стадии 1 из 6-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана и дигидрофурана-3-она. LC-MS (M+1)<sup>+</sup> = 310,0.

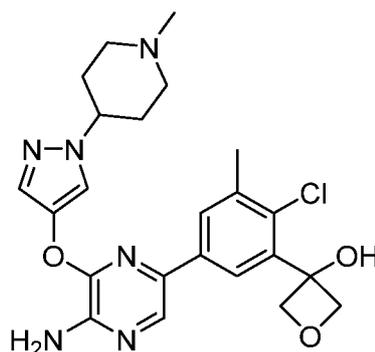
Стадия 4: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

К раствору 3-(5-хлор-3-метил-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ола (100 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,20 мл)

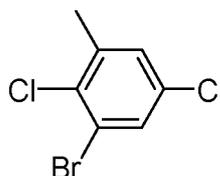
добавляли 3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-амин (230 мг, 0,57 ммоль),  $K_2CO_3$  (89 мг, 0,62 ммоль) и дихлоробис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (24 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 100 С и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (30 мл 3 раза). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением Примера А83 (25 мг, 15%).  $^1H$  NMR (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,22 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,59 (s, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 4,82-4,76 (m, 4 H), 4,21-3,96 (m, 7 H), 3,94-3,85 (m, 1 H), 3,76 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1 H), 2,92-2,83 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,37-2,25 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,20-2,14 (m, 1 H), 2,08-1,97 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 548,4.

#### Пример А84

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-хлор-3-метилфенил)оксетан-3-ол

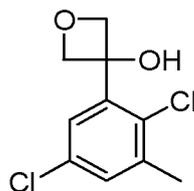


Стадия 1: 1-бром-2,5-дихлор-3-метилбензол



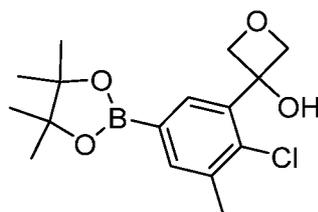
К раствору 2-бром-4-хлор-6-метиланилина (1,5 г, 6,46 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли  $t-BuNO_2$  (1,05 г, 9,7 ммоль) и  $CuCl_2$  (1,10 г, 7,8 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 60 С и перемешивали в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя DCM в PE (градиент от 0% до 10%) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, 88%).  $^1H$  NMR (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,78 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 2,44 (s, 3 H).

Стадия 2: 3-(2,5-дихлор-3-метилфенил)оксетан-3-ол



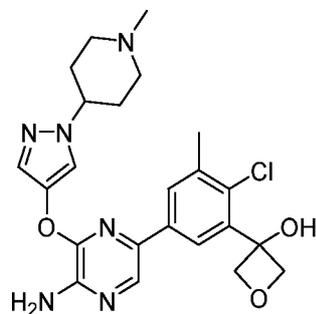
Указанное в заголовке соединение (159 мг, 48%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1-бром-2,5-дихлор-3-метилбензола и 3-оксетанона. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 233,0.

Стадия 3: 3-(2-хлор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (125 мг, 63%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 2 из 3-(2,5-дихлор-3-метилфенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 325,0.

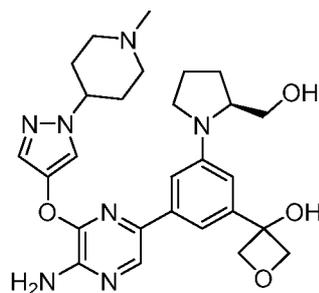
Стадия 4: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-хлор-3-метилфенил)оксетан-3-ол



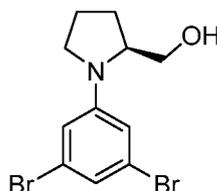
Пример А84 (19 мг, 18%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(2-хлор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,65-7,57 (m, 2 H), 6,81 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 5,08 (d, J = 7,1 Гц, 2 H), 4,71 (d, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,18-4,05 (m, 1 H), 2,91-2,83 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,10-1,95 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 471,3.

Пример А85

(S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол

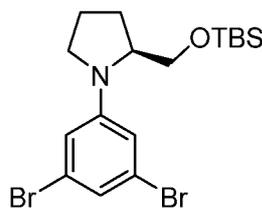


Стадия 1: (S)-(1-(3,5-дибромфенил)пирролидин-2-ил)метанол



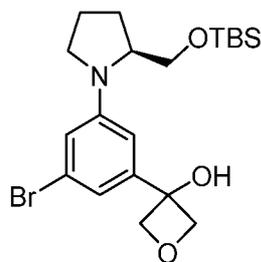
Указанное в заголовке соединение (1,87 г, 20%) получали способом, аналогичным способу, описанному на стадии 1 A59 из 1,3-дибром-5-йодбензола и (S)-пролинола. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 335,8.

Стадия 2: (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(3,5-дибромфенил)пирролидин



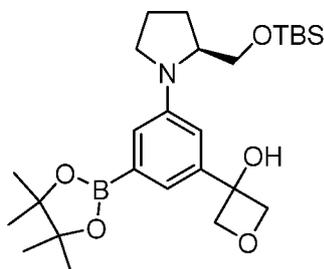
К перемешиваемому раствору (S)-(1-(3,5-дибромфенил)пирролидин-2-ил)метанола (1,0 г, 3,0 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли TBSCl (0,90 г, 6,0 ммоль) и имидазол (0,41 г, 6,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 50 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (30 мл), затем последовательно экстрагировали DCM (30 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0% до 20%) с получением указанного в заголовке соединения (787 мг, 59%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 449,1.

Стадия 3: (S)-3-(3-бром-5-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол



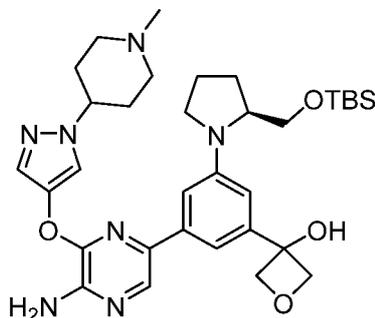
Указанное в заголовке соединение (292 мг, 42%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(3,5-дибромфенил)пирролидина и 3-оксетанона. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 443,9.

Стадия 4: (S)-3-(3-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (127 мг, 58%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3(S)-3-(3-бром-5-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)фенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 490,2.

Стадия 5: (S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (117 мг, 90%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин и (S)-3-(3-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 636,4.

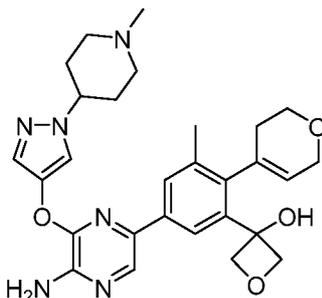
Стадия 6: 3(S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-

ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)оксетан-3-ол

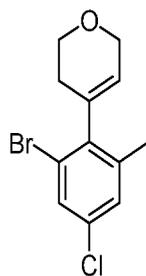
К перемешиваемому раствору (S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)фенил)оксетан-3-ола (100 мг, 0,157 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TBAF (82,3 мг, 0,314 ммоль) при комнатной температуре и выдерживали в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением Примера А85 (31 мг, 37%).  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,76-4,72 (m, 4 H), 4,17-4,04 (m, 1 H), 3,81-3,72 (m, 1 H), 3,58-3,50 (m, 1 H), 3,48-3,39 (m, 1 H), 3,26-3,16 (m, 1 H), 3,16-3,06 (m, 1 H), 2,90-2,81 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,10-1,83 (m, 10H). LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 522,4$ .

#### Пример А86

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ол

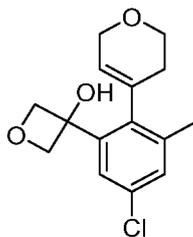


Стадия 1: 4-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-3,6-дигидро-2H-пиран



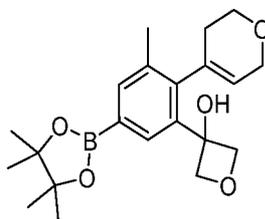
Указанное в заголовке соединение (446 мг, 56%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А75, на стадии 1 из 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метилбензола и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,59 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 4,27-4,11 (m, 2 H), 3,91-3,75 (m, 2 H), 2,62-2,58 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

Стадия 2: 3-(5-хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (286 мг, 66%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 4-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-3,6-дигидро-2H-пирана и 3-оксетанона.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,27 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 5,05 (d,  $J = 7,1$  Гц, 1 H), 4,91 (d,  $J = 6,9$  Гц, 1 H), 4,55-4,45 (m, 2 H), 4,23-4,03 (m, 2 H), 3,87-3,66 (m, 2 H), 2,55-2,46 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H).

Стадия 3: 3-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



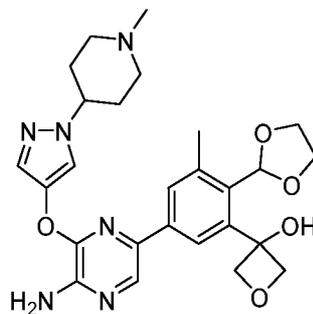
Указанное в заголовке соединение (369 мг, 97%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 2 из 3-(5-хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS ( $\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}$ ) $^+$  = 355,2.

Стадия 4: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ол

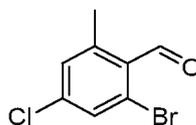
Пример А86 (20 мг, 49%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 5,11 (d,  $J = 6,9$  Гц, 1 H), 4,96 (d,  $J = 6,7$  Гц, 1 H), 4,54 (t,  $J = 6,3$  Гц, 2 H), 4,21-4,05 (s, 3 H), 3,87-3,70 (m, 2 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,43-2,29 (m, 2 H), 2,27-2,17 (m, 6 H), 2,11-1,92 (m, 6 H). LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 519,4.

Пример А87

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ол

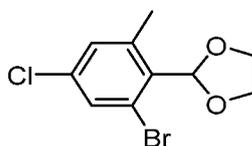


Стадия 1: 2-бром-4-хлор-6-метилбензальдегид



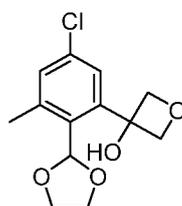
К раствору 4-хлор-2-метилбензальдегида (14 г, 86 ммоль) в DCE (280 мл) добавляли NBS(N-бромсукцинимид) (19,3 г, 103 ммоль), TFA (56,0 мл, 757 ммоль), 4-хлор-2-(трифторметил)анилин (3,54 г, 17,2 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,03 г, 8,60 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя DCM в PE (градиент от 0% до 25%) с получением указанного в заголовке соединения (17 г, 85%). <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 2,50 (s, 3H).

Стадия 2: 2-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-1,3-диоксолан



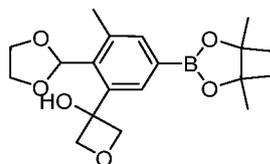
К перемешиваемому раствору 2-бром-4-хлор-6-метилбензальдегида (14,0 г, 59,9 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли TsOH (2,17 г, 12,0 ммоль) и этиленгликоль (5,87 г, 89,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при 120 °C под приемником Дина-Старка. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя DCM в PE (градиент от 0% до 40%) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 г, 79%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 4,22-3,93 (m, 4H).

Стадия 3: 3-(5-хлор-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (9,45 г, 77%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 2-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-1,3-диоксолана и 3-оксетанона.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,28 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 4,99 (d,  $J = 6,9$  Гц, 2 H), 4,68 (d,  $J = 6,7$  Гц, 2 H), 4,15-4,08 (m, 2 H), 3,95-3,88 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H). LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 271,0.

Стадия 4: 3-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол



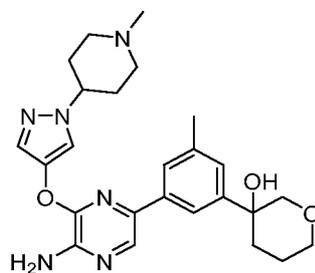
Указанное в заголовке соединение (240 мг, 95%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 2 из 3-(5-хлор-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 363,2.

Стадия 5: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-метилфенил)оксетан-3-ол

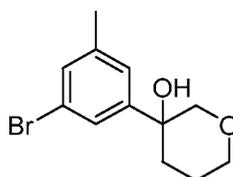
Пример А87 (33 мг, 30%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и 3-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол.  $^1\text{H NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,34 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 5,07-4,98 (m, 2 H), 4,75-4,67 (m, 2 H), 4,20-4,07 (m, 3 H), 3,94-3,88 (m, 2 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,13-1,92 (m, 6 H). LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 509,3.

Пример А88

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол

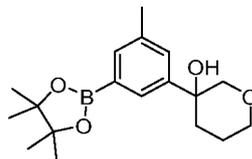


Стадия 1: 3-(3-бром-5-метилфенил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол



Указанное в заголовке соединение (1,8 г, 83%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-метилбензола и дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-она. LCMS (M-OH)<sup>+</sup> = 253, 255.

Стадия 2: 3-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол



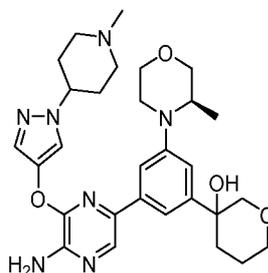
Указанное в заголовке соединение (2,0 г, 94%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из 3-(3-бром-5-метилфенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ола и BPD. LCMS (M-OH)<sup>+</sup> = 301.

Стадия 3: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-ил)-5-метилфенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол

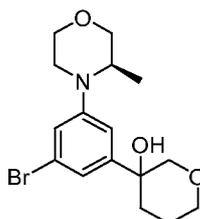
Пример А88 (165 мг, 84%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-амина и 3-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-3-ола. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 8H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 1H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 465,5.

Пример А89

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пирозин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол



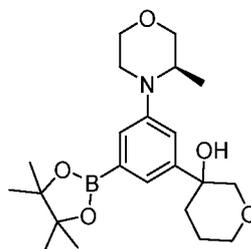
Стадия 1: 3-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол



К раствору (R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-метилморфолина (900 мг, 2,70 ммоль) в THF

(20 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 1,08 мл) при -78 °С в атмосфере азота, затем перемешивали в течение 30 мин при -78 °С дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-он (405 мг, 4,05 ммоль) по каплям при этой температуре и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), нагревали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с PE: EtOAc=1:3 с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 83%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =356,2, 358,3.

Стадия 2: 3-(3-((R)-3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол



К раствору 3-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (800 мг, 2,25 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли BPD (744 мг, 2,93 ммоль), KOAc (331 мг, 3,37 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (184 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), последовательно промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC с помощью EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (684 мг, 75%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =404,2.

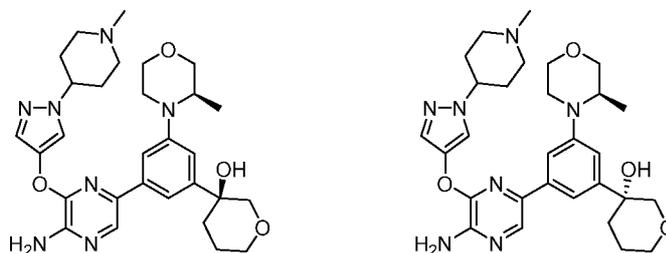
Стадия 3: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол

К раствору 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина (300 мг, 0,85 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 3-(3-((R)-3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол (684 мг, 1,69 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (351 мг, 2,55 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69 мг, 0,08 ммоль), затем перемешивали в течение 5 ч при 100 °С в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), последовательно промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC с помощью MeOH:DCM=1:7, затем препаративной HPLC с получением указанного в

заголовке соединения (190 мг, 41%).  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,68-3,40 (m, 5H), 3,26-3,13 (m, 1H), 3,13-2,91 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14-1,90 (m, 8H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ =550,2.

#### Пример 90A/90B

(S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол и (R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол



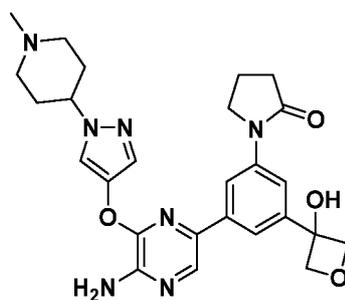
Примеры A90A/A90B получали с помощью хиральной HPLC-сепарации 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-ола (97 мг). Состояние аналитической хиральной HPLC: CHIRALPAK IH3, 4,6 × 50 мм, 3 мкм; (MTBE, содержит 0,1%  $\text{Et}_2\text{NH}$ ):EtOH = 9:1; 1 мл/мин; 25 °C.

Пример A90A: (38 мг, 39%)  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,68-3,40 (m, 5H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,93 (m, 8H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ =550,2. Хиральная HPLC:tR = 1,28 мин.

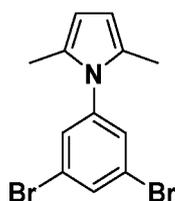
Пример A90B: (45,2 мг, 46%)  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,68-3,40 (m, 5H), 3,26-3,13 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14-1,90 (m, 8H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ =550,4. Хиральная HPLC:tR = 1,73 мин.

#### Пример A91

1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)пирролидин-2-он



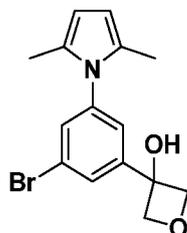
Стадия 1: 1-(3,5-дибромфенил)-2,5-диметил-1H-пиррол



К раствору 3,5-диброманилина (5,0 г, 20 ммоль), гексан-2,5-диона (2,5 г, 22 ммоль) и TsOH (68,8 мг, 0,4 ммоль) в толуоле (30 мл) нагревали с обратным холодильником в приемнике Дина-Старка в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), последовательно промывали 1N HCl (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 90%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 327,9, 329,9, 331,9.

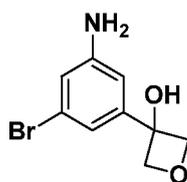
0

Стадия 2: 3-(3-бром-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)фенил)оксетан-3-ол



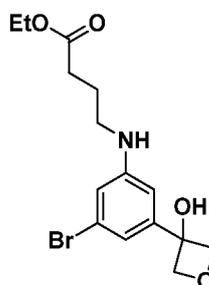
К раствору 1-(3,5-дибромфенил)-2,5-диметил-1H-пиррола (6,0 г, 18,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M в гексане, 8 мл, 20,2 ммоль) при -78 °C в атмосфере азота. Через 0,5 ч по каплям добавляли оксетан-3-он (1,9 г, 27,3 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры, затем экстрагировали EtOAc (40 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл 3 раза), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 68%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 322,0.

Стадия 3: 3-(3-амино-5-бромфенил)оксетан-3-ол



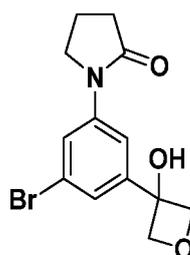
К раствору 3-(3-бром-5-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)фенил)оксетан-3-ола (1,0 г, 3,1 ммоль) в EtOH (14 мл) и воде (7 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (6,5 г, 93 ммоль) и KOH (3,4 г, 62 ммоль). Смесь нагревали до 100 С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (40 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл 3 раза), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 92%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =244,0.

Стадия 4: этил-4-((3-бром-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)амино)бутаноат



К раствору 3-(3-амино-5-бромфенил)оксетан-3-ола (400 мг, 1,64 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (452 мг, 3,28 ммоль) и этил-4-бромбутаноат (703 мг, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100 С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл 2 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл 3 раза), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 20%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =358,1.

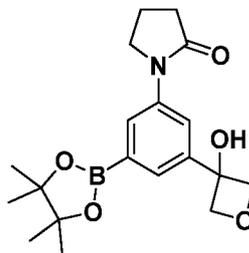
Стадия 5: 1-(3-бром-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)пирролидин-2-он



К раствору этил-4-((3-бром-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)амино)бутаноата (120 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксан (5 мл) добавляли TFA (190 мг, 1,67 ммоль) и

смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 76%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 312,1

Стадия 6: 1-(3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-2-он



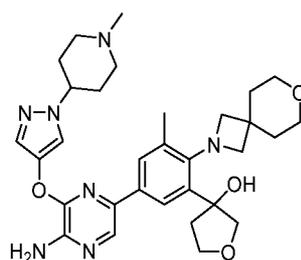
Смесь 1-(3-бром-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)пирролидин-2-она (80 мг, 0,25 ммоль), BPD (127 мг, 0,5 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 мг, 0,025 ммоль) и AcOK (73,5 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли EtOAc (60 мл) и органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл 2 раза), а объединенный водный слой снова экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 54%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 360,2.

Стадия 7: 1-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)пирролидин-2-он

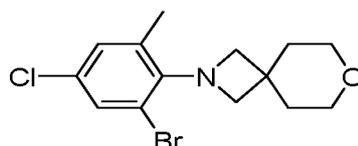
Смесь 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина (50 мг, 0,14 ммоль), 1-(3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-2-она (50 мг, 0,14 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 мг, 0,014 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли EtOAc (30 мл). Смесь промывали насыщенным соевым раствором (10 мл 2 раза) и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением Примера A91 (13 мг, 18%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,79-4,73 (m, 4H), 4,15-4,18 (m, 1H), 3,91-3,90 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 8H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 506,2.

Пример A92

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-(7-окса-2-азаспиро[3.3]нонан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

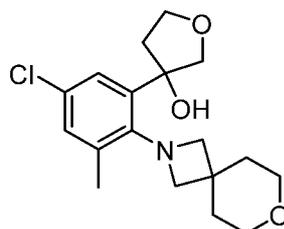


Стадия 1: 2-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан



Указанное в заголовке соединение (1,13 г, 63%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А83, на стадии 2 из 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метилбензола и 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонанана. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 330,0.

Стадия 2: 3-(5-хлор-3-метил-2-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



Указанное в заголовке соединение (100 мг, 31%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из 2-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)-7-окса-2-азаспиро[3,5]нонана и дигидрофуран-3-она. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 338,1.

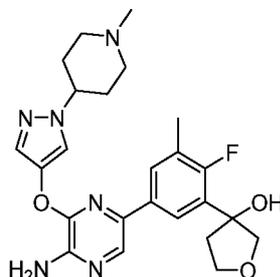
Стадия 3: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

Пример А92 (32 мг, 25%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А83, на стадии 4 из 3-(5-хлор-3-метил-2-(7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ола и 3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 2,9 Гц, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 4,15-4,07 (m, 1 H), 4,05-3,98 (m, 1 H), 4,02-3,93 (m, 1 H), 3,97-3,88 (m, 1 H), 3,86-3,77 (m, 3 H), 3,69 (d, J = 6,5 Гц, 2 H), 3,59-3,52 (m, 4 H), 2,90-2,83 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,43-2,31 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,19-2,10 (m, 1 H), 2,10-1,94 (m, 6 H), 1,85-

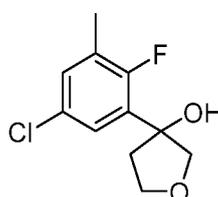
1,78 (m, 4 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 576,5.

### Пример A93

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-фтор-3-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол



Стадия 1: 3-(5-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-тетрагидрофуран-3-ол



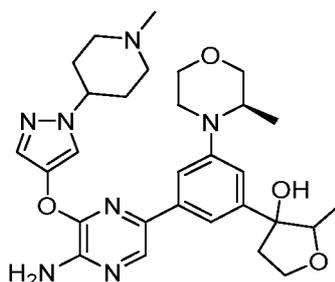
Указанное в заголовке соединение (400 мг, 95%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A54, на стадии 1 из 1-бром-5-хлор-2-фтор-3-метилбензола и дигидрофурана-3-она. LC-MS (M-OH)<sup>+</sup> = 213,0.

Стадия 2: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-2-фтор-3-метилфенил)тетрагидрофуран-3-ол

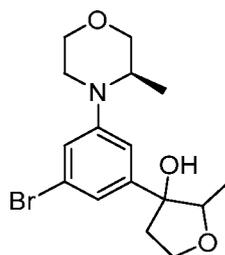
Пример A93 (36 мг, 14%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A83, на стадии 4 из 3-(5-хлор-2-фтор-3-метилфенил)-тетрагидрофуран-3-ола и 3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,94-7,87 (m, 1 H), 7,73-7,67 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,73 (s, 2 H), 5,56 (s, 1 H), 4,18-4,06 (m, 1 H), 4,06-3,82 (m, 4 H), 2,90-2,83 (m, 2 H), 2,42-2,30 (m, 1 H), 2,29-2,24 (m, 3 H), 2,23-2,16 (m, 4 H), 2,11-1,93 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 469,1.

### Пример A94

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ол

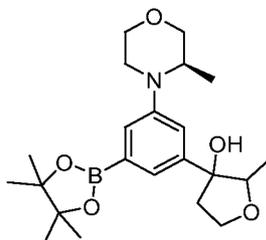


Стадия 1: 3-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ол



К раствору (R)-4-(3,5-дибромфенил)-3-метилморфолина (570 мг, 1,7 ммоль) в THF (5 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 0,68 мл, 1,7 ммоль) по каплям при -78 °С в атмосфере азота, затем перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. 2-метилдигидрофуран-3(2H)-он (257 мг, 2,6 ммоль) добавляли по каплям при этой температуре и перемешивали еще 2 часа. Смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и нагревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc (25 мл), последовательно промывали H<sub>2</sub>O (15 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с PE: EtOAc=1:3 с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 82%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =356,1, 358,1.

Стадия 2: 2-метил-3-(3-((R)-3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



К раствору 3-(3-бром-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ола (500 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли BPD (715 мг, 2,8 ммоль), KOAc (275 мг, 2,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (115 мг, 0,1 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл), промывали H<sub>2</sub>O (15 мл), насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC с помощью EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 97%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> =404,4.

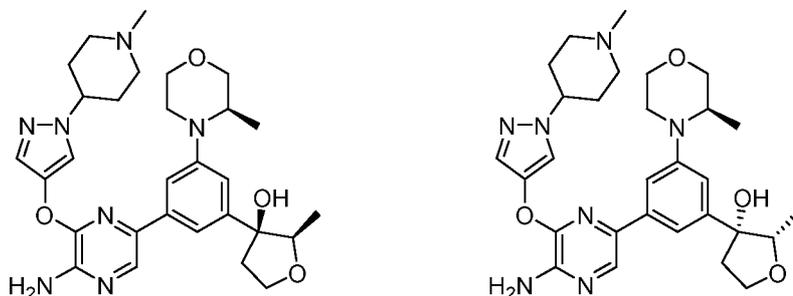
Стадия 3: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ол

К раствору 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-

2-амина (480 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 2-метил-3-(3-((R)-3-метилморфолино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол (550 мг, 1,4 ммоль),  $K_2CO_3$  (565 мг, 4,1 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (112 мг, 0,14 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 5 ч при 100 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (40 мл). Органический слой промывали  $H_2O$  (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC с помощью MeOH:DCM = 1:7, затем препаративной HPLC с получением Примера A94 (66 мг, 9%).  $^1H$ NMR (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16-1,94 (m, 7H), 0,98 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 6,1 Гц, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 550,3.

#### Пример A95A/A95B

(2R,3S)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ол и (2S,3R)-3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ол



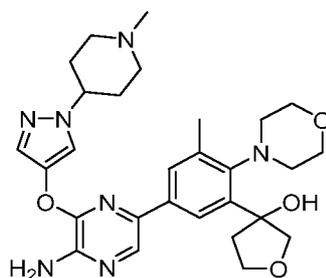
Примеры A95A/A95B получали с помощью хиральной HPLC-сепарации 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-((R)-3-метилморфолино)фенил)-2-метилтетрагидрофуран-3-ола (66 мг). Состояние аналитической хиральной HPLC: CHIRALPAK IA3, 4,6 x 50 мм, 3 мкм; (гексан, содержит 0,5% 2 М NH<sub>3</sub> в MeOH):EtOH = 7:3; 1 мл/мин; 25 °C.

Пример A95A: (23 мг, 35%)  $^1H$ NMR (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,94 (m, 7H), 0,98 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 6,1 Гц, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 550,3. Хиральная HPLC: tR = 2,19 мин.

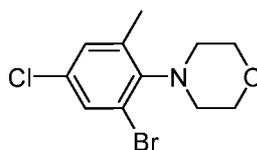
Пример A95B: (23 мг, 35%) <sup>1</sup>HNMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16-1,94 (m, 7H), 0,98 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 6,1 Гц, 3H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 550,3. Хиральная HPLC: tR = 2,99 мин.

Пример A96

3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ол

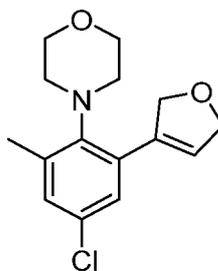


Стадия 1: 4-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)морфолин



Смесь 1-бром-5-хлор-2-йод-3-метилбензола (3,0 мг, 8,3 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (241 мг, 0,25 ммоль), ксантфоса (304 мг, 0,50 ммоль), t-BuONa (927 мг, 9,2 ммоль) и морфолина (764 мг, 8,3 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали в течение 16 часов при 110 °C в атмосфере азота. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (15 мл 3 раза). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 31%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 291,9.

Стадия 2: 4-(4-хлор-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-6-метилфенил)морфолин



Указанное в заголовке соединение (473 мг, 47%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A75, на стадии 1 из 4-(2-бром-4-хлор-6-метилфенил)морфолина и 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолана. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 280,1.

Стадия 3: 3-(5-хлор-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ол



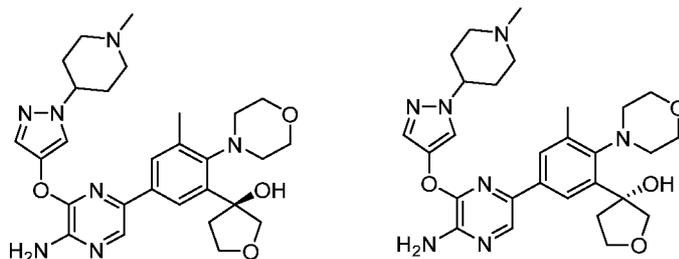
При 0 °C к раствору трис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионато)марганца (III) (108 мг, 0,17 ммоль) и 4-(4-хлор-2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-6-метилфенил)морфолина (500 мг, 1,70 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли *i*-PrOH (3,5 мл), фенилсилан (387 мг, 3,40 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °C в атмосфере кислорода. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 34%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 298,2.

Стадия 4: 3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ол

Пример A96 (90 мг, 35%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A83, на стадии 4 из 3-(5-хлор-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ола и 3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 4,17-4,07 (m, 1 H), 3,99-3,89 (m, 2 H), 3,87-3,81 (m, 1 H), 3,81-3,74 (m, 2 H), 3,70-3,59 (m, 2 H), 3,56-3,46 (m, 1 H), 3,39-3,34 (m, 1 H), 2,91-2,82 (m, 3 H), 2,74-2,67 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,42-2,31 (m, 1 H), 2,30-2,23 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,07-1,96 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 536,4.

Пример A97A/A97B

(S)-3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ол и (R)-3-(5-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ол



Примеры A97A/A97B получали с помощью хиральной HPLC-сепарации 3-(5-(5-

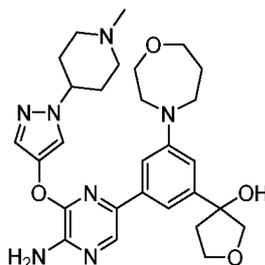
амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-3-метил-2-морфолинофенил)тетрагидрофуран-3-ола (58 мг). Состояние аналитической хиральной HPLC: CHIRALPAK IA3, 4,6 × 50 мм, 3 мкм; (Гексан:DCM =3:1, содержит 0,1% Et<sub>2</sub>NH):EtOH = 7:3; 1 мл/мин; 25 С.

Пример A97A: (26 мг, 45%) <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 4,35-4,29 (m, 1 H), 4,15-4,07 (m, 1 H), 3,99-3,87 (m, 2 H), 3,87-3,81 (m, 1 H), 3,81-3,73 (m, 2 H), 3,70-3,59 (m, 2 H), 3,56-3,45 (m, 1 H), 3,42-3,30 (m, 1 H), 2,91-2,82 (m, 3 H), 2,74-2,66 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,42-2,31 (m, 1 H), 2,31-2,22 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,09-1,93 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 536,4. Хиральная HPLC:tR = 1,54 мин.

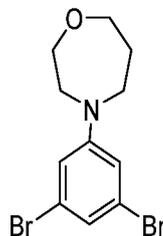
Пример A97B: (26 мг, 45%) <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 6,72 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 4,17-4,07 (m, 1 H), 3,99-3,87 (m, 2 H), 3,87-3,81 (m, 1 H), 3,81-3,73 (m, 2 H), 3,70-3,59 (m, 2 H), 3,56-3,45 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 2,91-2,83 (m, 3 H), 2,74-2,67 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,39-2,31 (m, 1 H), 2,31-2,23 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,09-1,94 (m, 6 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 536,4. Хиральная HPLC:tR = 2,14 мин.

Пример A98

3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

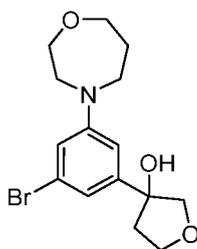


Стадия 1: 4-(3,5-дибромфенил)-1,4-оксазепан



Указанное в заголовке соединение (365 мг, 42%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A59, на стадии 1 из 1,3-дибром-5-йодбензола и 1,4-оксазепана. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 335,9.

Стадия 2: 3-(3-бром-5-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол



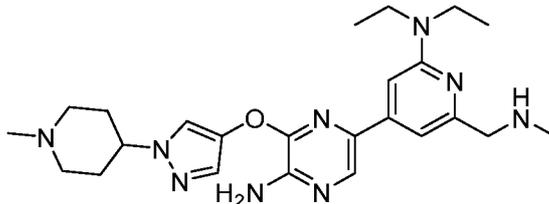
Указанное в заголовке соединение (83 мг, 50%) получали способом, аналогичным указанному в Примере А54 стадии 1, из 4-(3,5-дибромфенил)-1,4-оксазепана и дигидрофурана-3-она. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 342,0.

Стадия 3: 3-(3-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-5-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ол

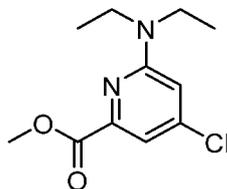
Пример А98 (27 мг, 22%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А83, на стадии 4 из 3-(3-бром-5-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)тетрагидрофуран-3-ола и 3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-амина. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,65 (s, 2 H), 5,29 (s, 1 H), 4,14-3,95 (m, 3 H), 3,82-3,73 (m, 2 H), 3,76-3,69 (m, 2 H), 3,65-3,53 (m, 6 H), 2,89-2,82 (m, 2 H), 2,35-2,23 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14-1,86 (m, 10 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 536,4.

Пример В1

5-(2-(диэтиламино)-6-((метиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин



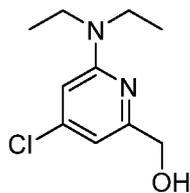
Стадия 1: метил-4-хлор-6-(диэтиламино)пиколинат



К раствору метил-4,6-дихлорпиперидин-2-карбоксилата (4,0 г, 18,4 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли диэтиламин (11,4 г, 148 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (218 мг, 0,922 ммоль), XPhos (1481 мг, 2,95 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4025 мг, 27,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc:гексаны =1:4) с получением указанного

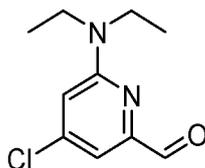
в заголовке соединения (2,1 г, 47%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 243,2.

Стадия 2: (4-хлор-6-(диэтиламино)пиридин-2-ил)метанол



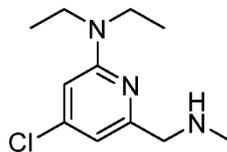
К раствору метил-4-хлор-6-(диэтиламино)пиколината (2,20 г, 8,36 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли NH<sub>3</sub> в THF (1 М, 28,7 мл, 28,7 ммоль) в течение 5 минут при 0 °С. Смесь нагревали до 70 °С в атмосфере азота. Через 2 ч смесь охлаждали при 0 °С, затем осторожно добавляли MeOH (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc:гексаны =1:4) с получением указанного в заголовке соединения (1,47 г, 82%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 215,2.

Стадия 3: 4-хлор-6-(диэтиламино)пиколинальдегид



К раствору (4-хлор-6-(диэтиламино)пиридин-2-ил)метанола (1,50 г, 6,24 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (7,96 г, 17,8 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и насыщенный Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г, 93%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 213,2.

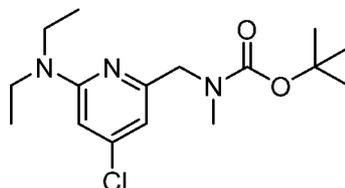
Стадия 4: 4-хлор-N,N-диэтил-6-((метиламино)метил)пиридин-2-амин



К перемешиваемому раствору 4-хлор-6-(диэтиламино)пиколинальдегида (1,16 г, 5,437 ммоль) и метиламина в THF (2 М, 3,9 мл, 7,8 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HOAc (1 мл) при комнатной температуре. Через 15 мин раствор охлаждали до 0 °С и порциями добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (0,58 г, 8,8 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем повторно охлаждали до 0 °С. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл 3 раза). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл 3 раза), сушили

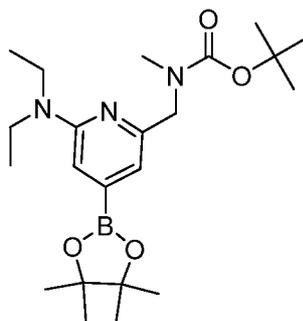
над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 88%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 228,3.

Стадия 5: трет-бутил((4-хлор-6-(диэтиламино)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамат



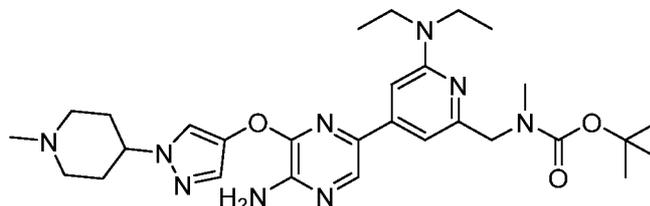
Указанное в заголовке соединение (400 мг, 88%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 1 из 4-хлор-N,N-диэтил-6-((метиламино)метил)пиридин-2-амина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 328,3.

Стадия 6: трет-бутил((6-(диэтиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение (249 мг, 52%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из трет-бутил ((4-хлор-6-(диэтиламино)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 420,4.

Стадия 7: трет-бутил((4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-6-(диэтиламино)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение (35 мг, 34%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и трет-бутил((6-(диэтиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 566,5.

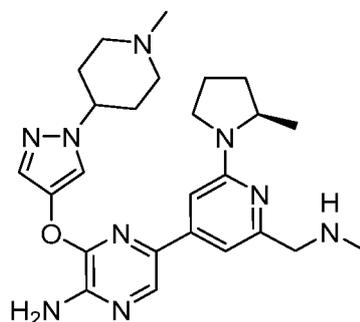
Стадия 2: 5-(2-(диэтиламино)-6-((метиламино)метил)пиридин-4-ил)-3-((1-(1-

метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

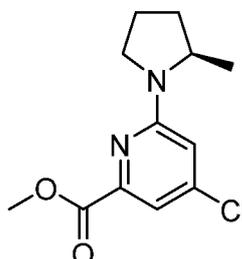
Пример В1 (3 мг, 11%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А20, на стадии 4 из трет-бутил((4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-6-(диэтиламино)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата.  $^1\text{H NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09-1,90 (m, 6H), 1,10 (t,  $J = 6,9$  Гц, 6H). LC-MS (M+H) $^+$  = 466,3.

Пример В2

(R)-5-(2-((метиламино)метил)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

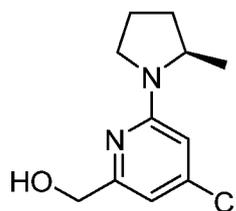


Стадия 1: метил (R)-4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиколинат



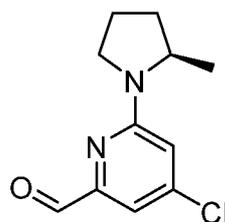
Указанное в заголовке соединение (1,8 г, 31%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере В1, на стадии 1 из метил-4,6-дихлорпиридин-2-карбоксилата и (2R)-2-метилпирролидина. LC-MS (M+H) $^+$  = 255,2.

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



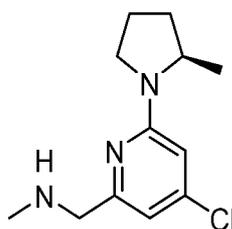
Указанное в заголовке соединение (1,1 г, 68%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере В1, на стадии 2 из метил (R)-4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиколината. LC-MS (M+H) $^+$  = 227,2.

Стадия 3: (R)-4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиколинальдегид



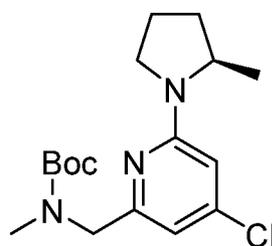
Указанное в заголовке соединение (864 мг, 85%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере В1, на стадии 3 из (R)-1-(4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метанола. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 225,2.

Стадия 4: (R)-1-(4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-N-метилметанамин



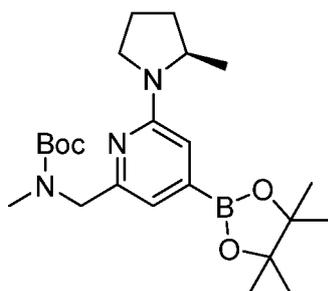
Указанное в заголовке соединение (864 мг, 85%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере В1, на стадии 4 из (R)-4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиколинальдегида. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 240,2.

Стадия 5: трет-бутил (R)-((4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамат



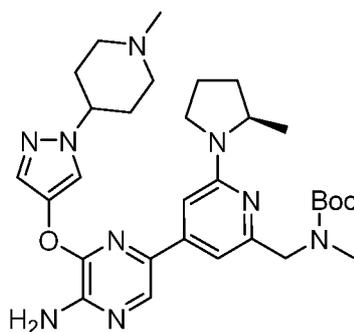
Указанное в заголовке соединение (1,05 г, 86%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А20, на стадии 1 из (R)-1-(4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-N-метилметанамина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 340,2.

Стадия 6: трет-бутил (R)-метил(((6-(2-метилпирролидин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение (473 мг, 87%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 6 из трет-бутил (R)-((4-хлор-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата и BPD. LC-MS (M-pin)<sup>+</sup> = 350,3.

Стадия 7: трет-бутил (R)-((4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамат



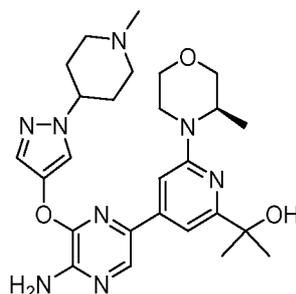
Указанное в заголовке соединение (94 мг, 46%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A1, на стадии 7 из трет-бутил (R)-метил(((6-(2-метилпирролидин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата и 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 578,4.

Стадия 8: (R)-5-(2-((метиламино)метил)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амин

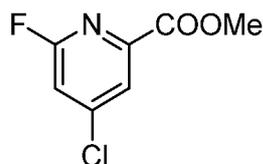
Пример B2 (6 мг, 7%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере A20, на стадии 4 из трет-бутил((4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 4H), 3,10 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,0 Гц, 6H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 478,4.

Пример B3

(R)-2-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)пропан-2-ол

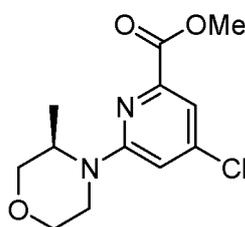


Этап 1: метил-4-хлор-6-фторпиколинат



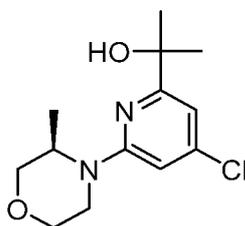
К раствору метил-4-хлорпиридин-2-карбоксилата (5,0 г, 27,7 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавляли AgF (5,55 г, 41,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 24 часа смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (4,17 г, 80%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 189,9.

Стадия 2: (R)-метил-4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиколинат



Смесь метил-4-хлор-6-фторпиридин-2-карбоксилата (1,36 г, 7,2 ммоль), DIPEA (2,63 мл, 14,3 ммоль) и (3R)-3-метилморфолина (840 мг, 7,9 ммоль) в DMSO (20 мл) перемешивали при 50 °C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли рассолом (30 мл) и последовательно экстрагировали EtOAc (30 мл 2 раза). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной флеш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (864 мг, 44%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 270,9.

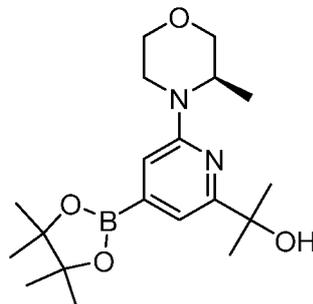
Стадия 3: (R)-2-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)пропан-2-ол



При 0 °C к раствору (R)-метил-4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиколината (700 мг, 2,48 ммоль) в простом этиловом эфире (10 мл) по каплям добавляли MeMgBr в простом этиловом эфире (3,0 M, 2,2 мл, 6,6 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. Смесь гасили нас. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Водную фракцию экстрагируют EtOAc (20 мл 3 раза). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0% до 50%) с получением указанного в заголовке

соединения (500 г, 74%). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 271,0.

Стадия 4: (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол



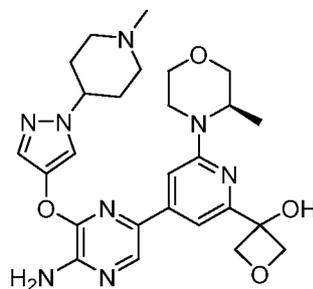
Указанное в заголовке соединение (276 мг, 69%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (R)-2-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)пропан-2-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 362,2.

Стадия 5: (R)-2-(4-(5-амино-6-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)пропан-2-ол

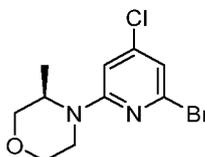
Пример В3 (32 мг, 22%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-2-(6-(3-метилморфолино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,00-6,88 (m, 3 H), 5,07 (s, 1 H), 4,42-4,34 (m, 1 H), 4,16-4,06 (m, 1 H), 3,99-3,82 (m, 2 H), 3,78-3,60 (m, 2 H), 3,58-3,46 (m, 1 H), 3,14-3,01 (m, 1 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,12-1,90 (m, 6 H), 1,42 (s, 6 H), 1,11 (d, J = 6,5 Гц, 3 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 509,4.

Пример В4

(R)-3-(4-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)оксетан-3-ол

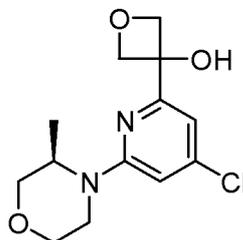


Стадия 1: (R)-4-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-3-метилморфолин



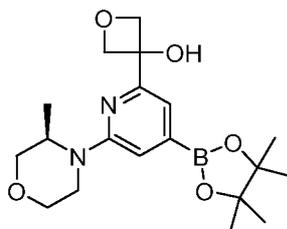
Указанное в заголовке соединение (2,4 г, 59%) получали способом, аналогичным способу, описанному на стадии 1 В1, из 2,6-дибром-4-хлорпиридина и (3R)-3-метилморфолина. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 291,0.

Стадия 2: (R)-3-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)оксетан-3-ол



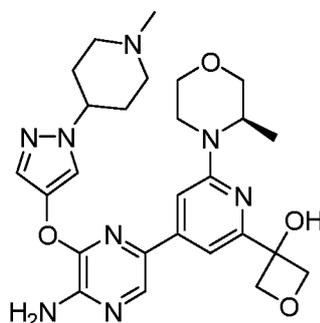
Указанное в заголовке соединение (280 мг, 48%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А54, на стадии 1 из (R)-4-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-3-метилморфолина и 3-оксетанона. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 285,1.

Стадия 3: (R)-3-(6-(3-метилморфолино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)оксетан-3-ол



Указанное в заголовке соединение (90 мг, 69%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 6 из (R)-3-(4-хлор-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)оксетан-3-ола и BPD. LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 295,2.

Стадия 4: (R)-3-(4-(5-амино-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-илокси)пиразин-2-ил)-6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)оксетан-3-ол (Соединение 4, 005-2468-0)



Пример В4 (26 мг, 22%) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере А1, на стадии 7 из 5-бром-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)окси)пиразин-2-амина и (R)-3-(6-(3-метилморфолино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)оксетан-3-ол. <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1

H), 8,10 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,96 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 4,94-4,86 (m, 2 H), 4,62-4,54 (m, 2 H), 4,49-4,41 (m, 1 H), 4,16-4,00 (m, 1 H), 4,00-3,89 (m, 2 H), 3,79-3,70 (m, 1 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,58-3,44 (m, 1 H), 3,17-3,03 (m, 1 H), 2,91-2,81 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,11-1,84 (m, 6 H), 1,13 (d, J = 6,6 Гц, 3 H). LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 523,4.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анализ активности киназы НРК при 1 мМ АТФ (аденозинтрифосфат)

Анализ активности киназы НРК при 1 мМ АТФ (аденозинтрифосфат)

Соединения, описанные в настоящем документе, тестировали на ингибирование активности киназы НРК1 (aa1-346, Life Technologies) в анализах на основе методологии флуоресцентно-резонансного переноса энергии с временным разрешением (TR-FRET). Анализы проводили в 384-луночных черных планшетах малого объема в реакционной смеси, содержащей киназу НРК1 (40 нМ), 1 мМ АТФ, 0,5 мкМ субстрата STK1 (серин/треонин киназа 1) и 0-10 мкМ соединения в буфере, содержащем 50 мМ HEPES, 0,01% BSA, 0,1 мМ ортованадата, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, pH=7,0, 0,005% Tween-20. Киназу инкубировали с соединениями, описанными в настоящем документе, или DMSO в течение 60 минут при комнатной температуре, и реакцию инициировали путем добавления субстрата АТФ и STK1. После реакции при комнатной температуре в течение 120 минут добавляли равный объем раствора для остановки/обнаружения в соответствии с инструкцией производителя (CisBio). Раствор стоп/детекции содержал STK-антитело-криптан и XL665-конъюгированный стрептавидин в буфере детекции. Сигналы TR-FRET (отношение эмиссии флуоресценции при 665 нм к эмиссии при 620 нм с возбуждением при длине волны 337 нм) регистрировали на планшетном ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Фосфорилирование субстрата STK1 привело к связыванию антитела-криптата к STK с биотинилированным субстратом STK1, который помещает флуоресцентный донор (Eu<sup>3+</sup> криптан) в непосредственной близости от акцептора (стрептавидин-XL665), что приводит к высокой степени передачи энергии флуоресцентного резонанса. Ингибирование НРК1 в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основе отношения флуоресценции при 665 нм к флуоресценции при 620 нм. Определение IC<sub>50</sub> (концентрация полумаксимального ингибирования) проводили путем подгонки кривой процентного ингибирования к логарифму концентрации ингибитора с использованием Dotmatics. Соединения, описанные в настоящем документе, продемонстрировали значения ферментативной активности, как в Таблице 1.

Таблица 1 Ферментативная активность IC<sub>50</sub> (нМ) для соединений, описанных в

настоящем документе

Пример	Ферментативная активность IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	Ферментативная активность IC <sub>50</sub> (нМ)
A1	47	A2	14
A3	110	A4	25
A5	35	A6	44
A7	20	A8	8
A9	46	A10	44
A11	9	A12	127
A13	139	A14	45
A15	83	A16	18
A17	59	A18	100
A19	44	A20	70
A21	104	A22	14
A23	6	A24	104
A25	14	A26	30
A27	57	A28	50
A29	21	A30	111
A31	34	A32	30
A33	67	A34	65
A35	47	A36	22
A37	17	A38	37
A39	35	A40	33
A41	11	A42	19
A43	6	A44	9
A45	51	A46	51
A47	68	A48	50
A49	11	A50	18
A51	46	A52	70
A53	16	A54	10
A55	34	A56	53
A57	24	A58	29
A59	8,2	A60	40
A61A	253	A61B	10
A62	48	A63	39
A64	16	A65	18
A66	36	A67	17
A68	51	A69	57
A70	6,7	A71	26
A72	5,6	A73	11
A74A	46	A74B	10
A75	29	A76	5,8
A77	38	A78	5,5
A79	12	A80A	29
A80B	5,4	A81	37
A82	37	A83	17
A84	58	A85	3,7
A86	40	A87	56
A88	34	A89	11
A90A	82	A90B	7,1

A91	11	A92	7,0
A93	37	A94	15
A95A	44	A95B	4,5
A96	36	A97A	18
A97B	30	A98	9,2
B1	26	B2	12
B3	11	B4	31

#### Клеточный анализ pSLP76(S376) HTRF

В этом исследовании использовалась клеточная линия Jurkat. Клетки поддерживали в RPMI 1640 с добавлением инактивированной нагреванием 10% фетальной бычьей сыворотки (Thermo Fisher), 50 единиц/мл пенициллина и стрептомицина (Thermo Fisher) и хранили при 37 °C в увлажненной атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в воздухе. Клетки восстанавливали из замороженных запасов, которые были заложены в течение 30 пассажей из исходных приобретенных клеток. После голодания клеток в буфере для анализа (RPMI 1640 с добавлением термоинактивированной 0,1% фетальной бычьей сыворотки) в течение 18 часов клетки высевали в круглодонный 96-луночный планшет с плотностью 150 000 клеток на лунку. Клетки обрабатывали 9-точечной серией разведений тестируемых соединений. Конечная концентрация соединения составляет от 0 до 2 мкМ. После 2 ч обработки соединением клетки стимулировали 0,05 мкг/мл CD<sub>3</sub> против человека (ОКТ3, Bioxcell) в течение 30 мин при 37 °C. Затем клетки лизировали, и уровень pSLP76(S376) в клеточных лизатах определяли с помощью набора HTRF (Cisbio). В общей сложности 16 мкл клеточного лизата из каждой лунки 96-луночного планшета переносили в 384-луночный планшет белого цвета малого объема для анализа. Лизат из каждой лунки инкубировали с 2 мкл меченых Eu<sup>3+</sup> криплатом (донором) анти-фосфо-SLP76 и 2 мкл меченых D2 (акцептором) анти-фосфо-SLP76 антител (Cisbio) в течение ночи в темноте при комнатной температуре. Сигналы FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции) (655 нм) измеряли с помощью считывателя PHERAstar FSX (BMG Labtech). Определение IC<sub>50</sub> проводили путем подгонки кривой процентного ингибирования к логарифму концентрации ингибитора с использованием Dotmatics. Соединения, описанные в настоящем документе, продемонстрировали значения клеточной активности, как в Таблице 2.

Таблица 2. Клеточная активность IC<sub>50</sub> (нМ) для соединений, описанных в настоящем документе

Пример	Клеточная активность IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	Клеточная активность IC <sub>50</sub> (нМ)
A1	93	A2	34

A3	150	A4	91
A5	70	A6	35
A7	62	A8	30
A9	99	A10	117
A11	54	A12	119
A13	120	A14	59
A15	157	A16	80
A17	194	A18	47
A19	46	A20	97
A21	188	A22	38
A23	35	A24	175
A25	62	A26	82
A27	81	A28	97
A29	97	A30	330
A31	77	A32	81
A33	102	A34	155
A35	123	A36	54
A37	98	A38	125
A39	176	A40	125
A41	101	A42	82
A43	26	A44	61
A45	119	A46	98
A47	183	A48	183
A49	82	A50	95
A51	101	A52	118
A53	63	A54	33
A55	111	A56	85
A57	76	A58	69
A59	51	A60	91
A61B	44	A62	79
A63	102	A64	45
A65	84	A66	132
A67	76	A68	157
A69	84	A70	76
A71	39	A72	59
A73	59	A74A	85
A74B	41	A75	129
A76	62	A77	91
A78	51	A79	71
A80A	194	A80B	48
A81	72	A82	125
A83	105	A84	83
A85	28	A86	130
A87	89	A88	85
A89	64	A90B	100
A91	199	A92	156
A93	164	A94	119
A95A	124	A95B	68
A96	117	A97A	78
A97B	154	A98	73

B1	181	B2	121
B3	229	B4	102

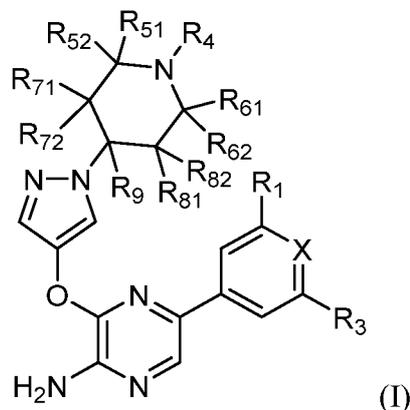
Следует понимать, что если в настоящем документе дается ссылка на какую-либо публикацию по предшествующему уровню техники, то такая ссылка не является признанием того, что данная публикация является частью общеизвестных знаний в данной области техники в любой стране.

Раскрытие всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, упомянутых в настоящем документе посредством идентифицирующей цитаты, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Хотя вышеупомянутое изобретение было описано довольно подробно в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалистам в данной области техники очевидно, что на практике будут реализованы некоторые незначительные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где

X представляет собой N или CR<sub>2</sub>, где R<sub>2</sub> выбран из водорода, -C<sub>1-8</sub> алкила, -C<sub>2-8</sub> алкинила, галогена, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>c</sup>-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>-CO-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>-CS-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> или -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>; каждый из указанного -C<sub>1-8</sub> алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним R<sup>f</sup>;

каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбран из водорода, -C<sub>1-8</sub> алкила, галогена, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>d</sup>, -SiR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>c</sup>-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>-CO-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>d</sup>, или -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>-CO-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, где каждый из указанного -C<sub>1-8</sub> алкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним R<sup>f</sup>;

R<sub>4</sub> выбран из водорода, -C<sub>1-8</sub> алкила, циклоалкила, гетероциклила (такого как моноциклический гетероцикл), содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы в качестве члена(-ов) кольца, где каждый из указанного -C<sub>1-8</sub> алкила, циклоалкила или гетероциклила необязательно замещен R<sup>f</sup>;

каждый R<sup>f</sup> независимо выбран из оксо, галогена, -C<sub>1-8</sub> алкила, гидрокси, -NR<sup>lc</sup>R<sup>ld</sup>, -C<sub>1-8</sub> алкокси или гетероциклила, причем указанный гетероцикл или -C<sub>1-8</sub> алкил необязательно замещен по меньшей мере одним R<sup>g</sup>, где каждый из R<sup>lc</sup> и R<sup>ld</sup> независимо представляет собой водород или -C<sub>1-8</sub> алкил;

каждый из R<sub>51</sub>, R<sub>52</sub>, R<sub>61</sub>, R<sub>62</sub>, R<sub>71</sub>, R<sub>72</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>82</sub> и R<sub>9</sub> независимо выбран из водорода,

галогена,  $-C_{1-8}$  алкила или  $-C_{1-8}$  алкокси; или

$(R_{51}$  и  $R_{61})$ ,  $(R_{51}$  и  $R_{62})$ ,  $(R_{52}$  и  $R_{61})$  или  $(R_{52}$  и  $R_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик содержит 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота или серы;

каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-8}$  алкил или гетероциклил; или

$R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца;

каждый из  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-8}$  алкил, арил, CN, гидроксил,  $-C_{1-8}$  алкокси, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или  $-NR^{1c}R^{1d}$ , где каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила, циклоалкила, арила или гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^g$ , где каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-8}$  алкил;

каждый  $R^g$  независимо выбран из оксо, гидрокси, галогена, галогеналкила,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{1-8}$  алкокси, циклоалкила или гетероциклила; и

n каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, где

X представляет собой N или  $CR_2$ , где  $R_2$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{2-8}$  алкинила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,  $-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-CONR^cR^d$ ,  $-CONR^c-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cCOR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-SO_2-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CS-NR^dR^e$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-SO_2-R^d$  или  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ ; причем каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила, 3-7-членного гетероциклила или 5-6-членного гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

$R_1$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила, галогена,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца,  $-NR^cR^d$  или  $-OR^d$ ; причем каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероарила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

$R_3$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, кремния или необязательно окисленной серы, в качестве члена(-ов) кольца,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-CONR^cR^d$ ,  $-SiR^aR^bR^c$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^cCOR^d$ ,  $-CONR^c-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-SO_2-NR^cR^d$ ,  $-SO_2-NR^c-(CR^aR^b)_n-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-SO_2-R^d$ ,  $-(CR^aR^b)_n-NR^c-CO-NR^dR^e$ , или  $-(CR^aR^b)_n-NR^cR^d$ , где указанный  $-C_{1-8}$  алкил,  $C_{3-7}$  циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^f$ ;

$R_4$  выбран из водорода,  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца; причем каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила,  $C_{3-7}$  циклоалкила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен  $R^f$ ;

каждый  $R^f$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила, гидрокси,  $-NR^{1c}R^{1d}$ ,  $-C_{1-8}$  алкокси, 3-7-членного гетероциклила, причем указанный гетероциклил или  $-C_{1-8}$  алкил необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^g$ , где каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-8}$  алкил;

каждый из  $R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{71}$ ,  $R_{72}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{82}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила или  $-C_{1-8}$  алкокси; или

$(R_{51}$  и  $R_{61})$ ,  $(R_{51}$  и  $R_{62})$ ,  $(R_{52}$  и  $R_{61})$  или  $(R_{52}$  и  $R_{62})$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-12-членный мостиковый гетероциклил, где мостик содержит 1-6 атомов, выбранных из углерода, кислорода, азота или серы;

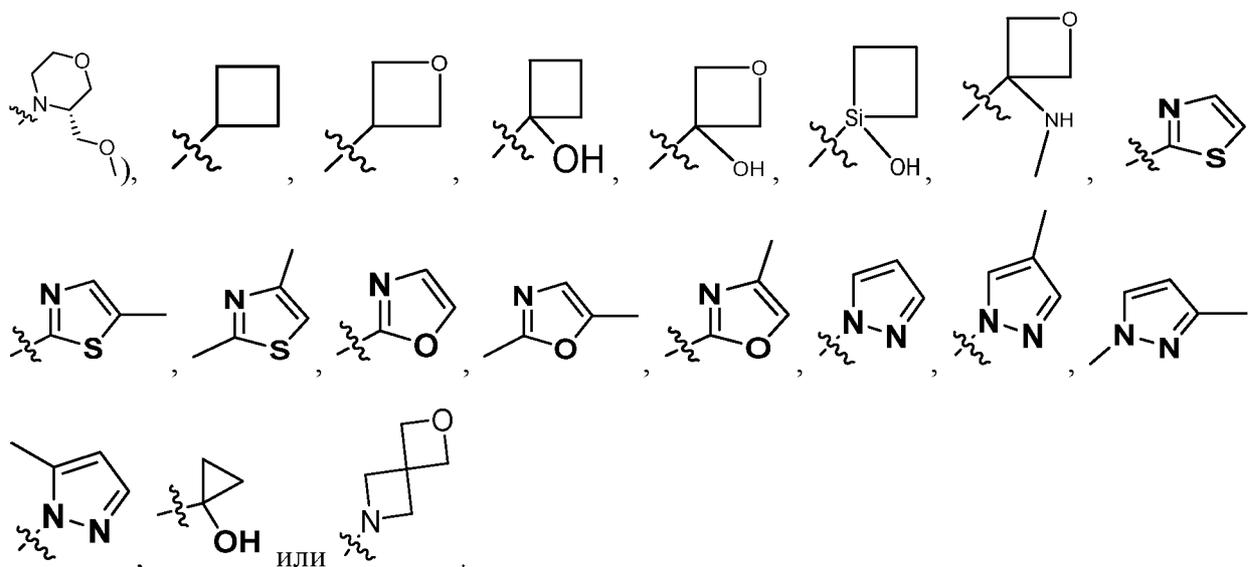
каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-8}$  алкил или гетероциклил; или

$R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(-ов) кольца;

каждый из  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-8}$  алкил, 5-6-членный гетероарил, арил, CN, гидроксил,  $-C_{1-8}$  алкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, или  $-NR^{1c}R^{1d}$ ; каждый из указанного  $-C_{1-8}$  алкила, 5-6-членного гетероарила,  $C_{3-7}$  циклоалкила, арила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним  $R^g$ ; где каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-8}$  алкил; каждый  $R^g$  независимо выбран из оксо, гидрокси, галогена,  $-C_{1-8}$  алкила,  $-C_{1-8}$  алкокси или 3-7-членного гетероциклила; и

$n$  каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.





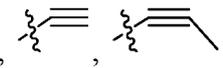
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где

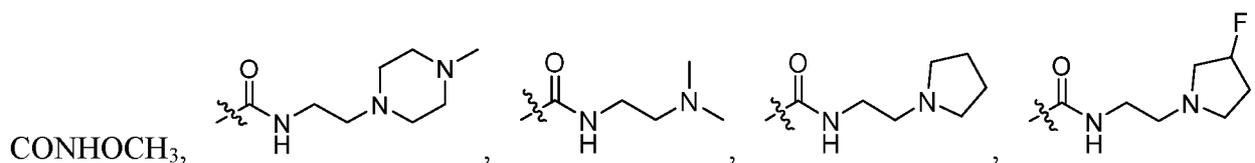
X представляет собой  $-\text{CR}_2$ , где  $\text{R}_2$  выбран из водорода,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, арила, 5-6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, 3-7-членного гетероциклила, содержащего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONHR}^d$ ,  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^d$ ,  $-\text{CONH}-\text{R}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHCOR}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^d$ ,  $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NHR}^d$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}^d\text{R}^e$ , или  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^d$ ; где каждый из указанного арила, 5-6-членного гетероарила или 3-7-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из  $-\text{C}_{1-4}$  алкила или оксо; и  $n$  равно 1 или 2;

каждый из  $\text{R}^d$  и  $\text{R}^e$  независимо выбран из водорода, гидрокси,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила, фенила,  $-\text{C}_{1-4}$  алкокси,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероциклила, 5-6-членного гетероарила или  $-\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ , где каждый из указанного  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила, арила, 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероциклила необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкилом или оксо;

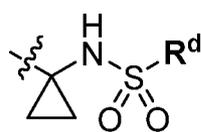
каждый из  $\text{R}^{1c}$  и  $\text{R}^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-4}$  алкил.

6. Соединение по п. 5, где

$\text{R}_2$  выбран из водорода, гидроксила, метила, галогена, ,  $-\text{CONHCH}_3$ , -







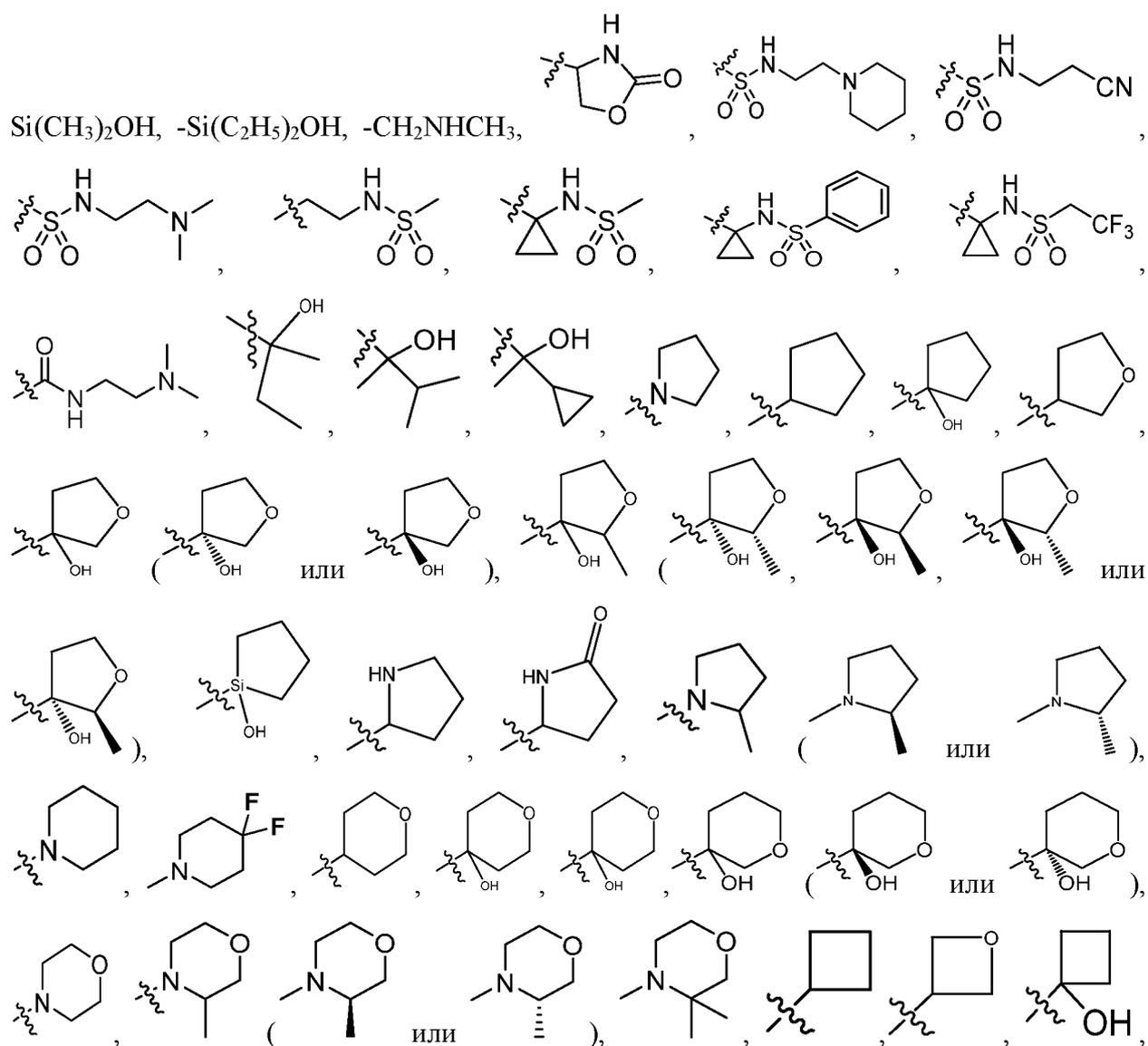
или 5-6-членного гетероарила, где указанный  $-C_{1-4}$  алкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен  $-C_{1-4}$  алкилом, галогеном, оксо или гидроксидом;

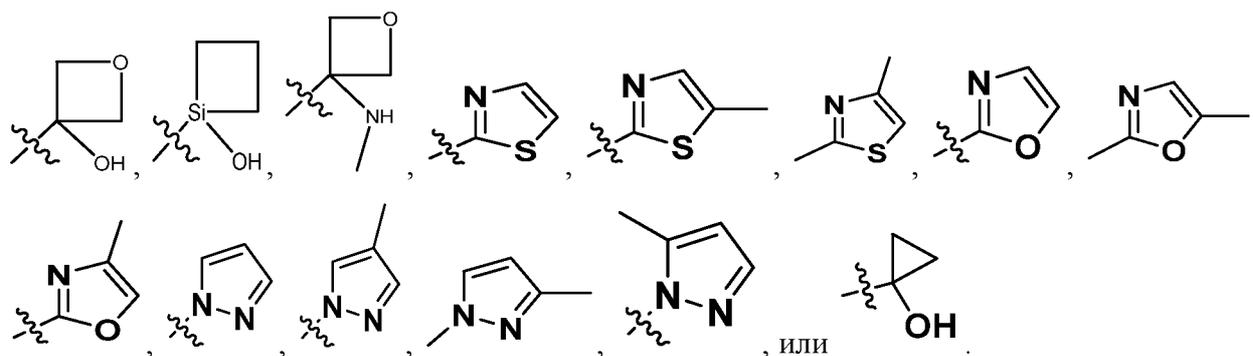
$n$  равен 0, 1 или 2;

каждый из  $R^d$  и  $R^e$  независимо выбран из водорода,  $-C_{1-4}$  алкила, фенила,  $-C_{1-4}$  алкокси, CN,  $C_{3-6}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла или  $-NR^{1c}R^{1d}$ , где каждый из указанного  $-C_{1-4}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, арила или 5-6-членного гетероцикла необязательно замещен по меньшей мере одним из  $-C_{1-4}$  алкила, галогена или оксо; и каждый из  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил.

8. Соединение по п. 7, где

$R_3$  выбран из метила, этила, пропила, циклопропила,  $CH(OH)CH_3$ ,  $-C(OH)(CH_3)_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHC_2H_5$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ,  $-C(OH)(CF_3)_2$ ,  $-C(OH)(CH_3)_2$ ,





9. Соединение по любому из пп. 1-8, где

$R_4$  выбран из  $C_{3-6}$  циклоалкила или  $-C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 4-6-членным моноциклическим гетероциклилом.

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

$R_4$  выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила или  (оксетан-3-илметила).

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где

$R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{61}$ , и  $R_{62}$  представляют собой водород.

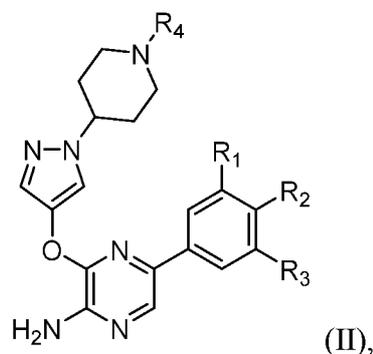
12. Соединение по любому из пп. 1-11, где

$R_{51}$  и  $R_{61}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 8-членный мостиковый гетероциклил, где мостик включает два атома углерода (т.е.  $-CH_2-CH_2-$ ); и  $R_{52}$  и  $R_{62}$  представляют собой водород.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где

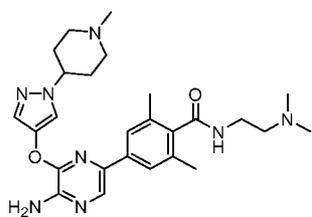
$R_{71}$ ,  $R_{72}$ ,  $R_{81}$  и  $R_{82}$  и  $R_9$  представляют собой водород.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, которое представляет собой Формулу (II),

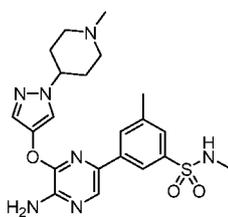


где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  определены как в п. 1.

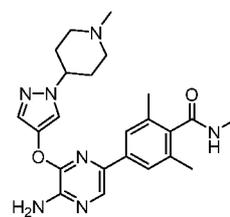
15. Соединение, выбранное из



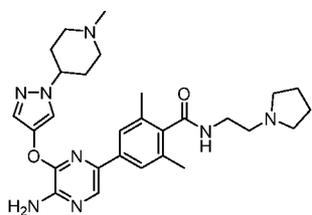
A1



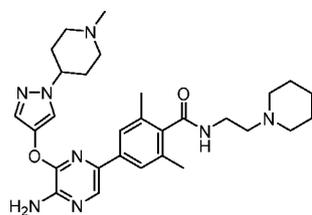
A2



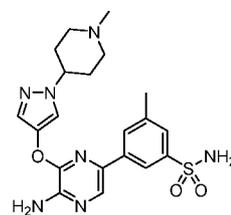
A3



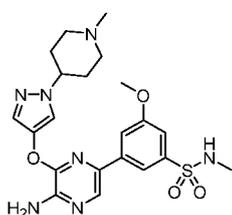
A4



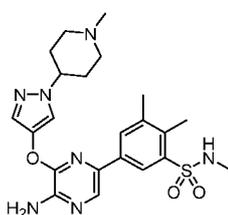
A5



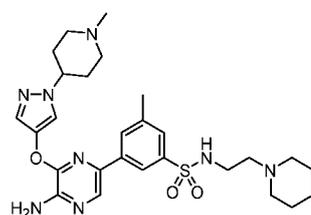
A6



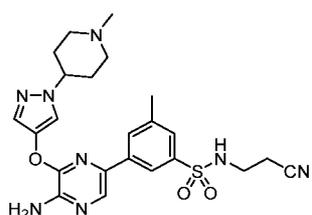
A7



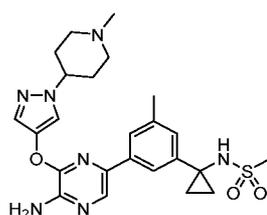
A8



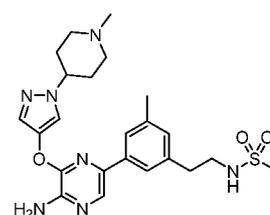
A9



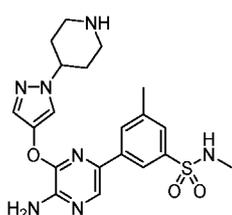
A10



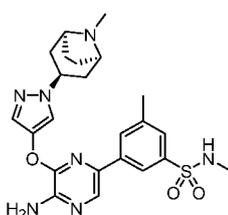
A11



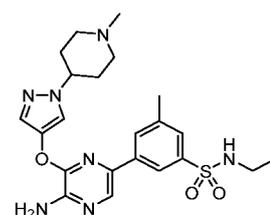
A12



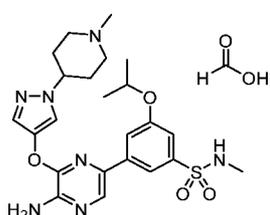
A13



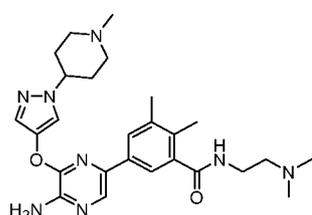
A14



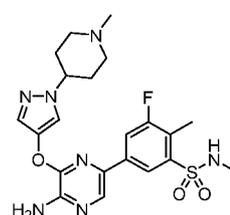
A15



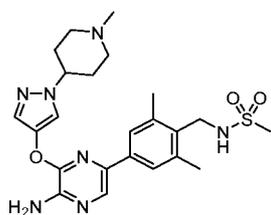
A16



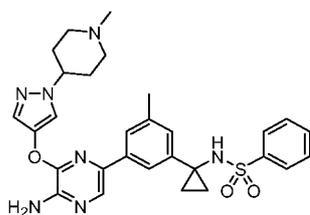
A17



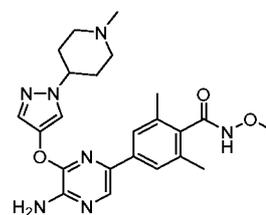
A18



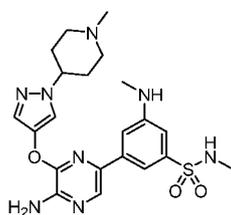
A19



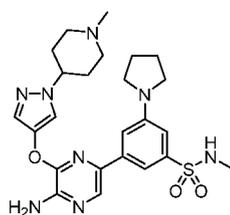
A20



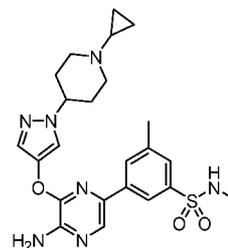
A21



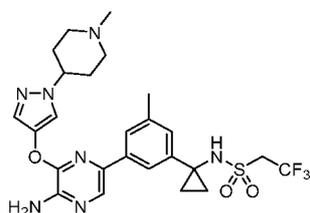
A22



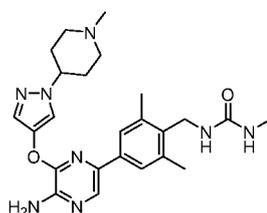
A23



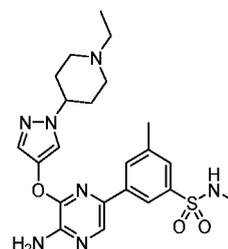
A24



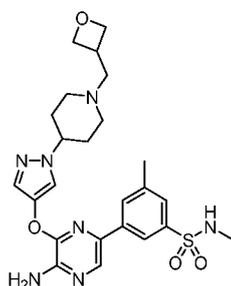
A25



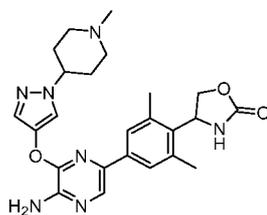
A26



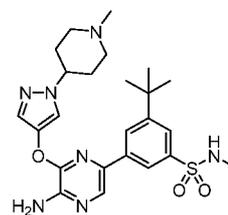
A27



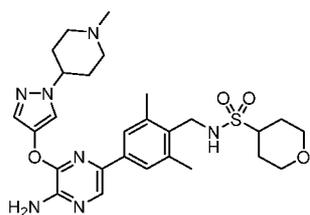
A28



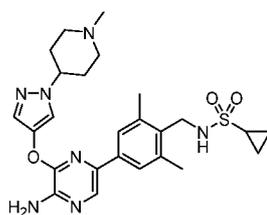
A29



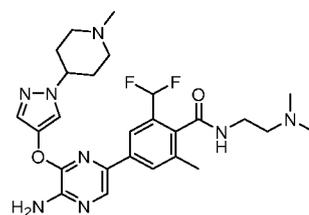
A30



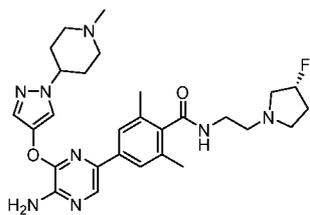
A31



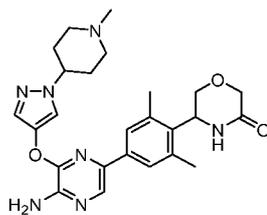
A32



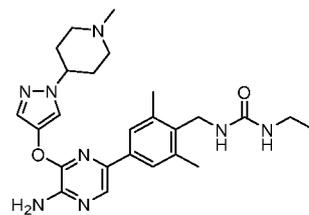
A33



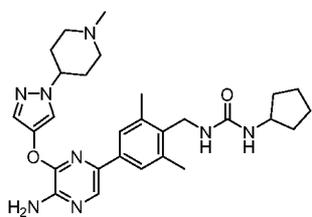
A34



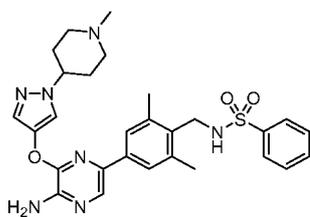
A35



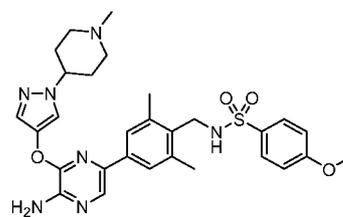
A36



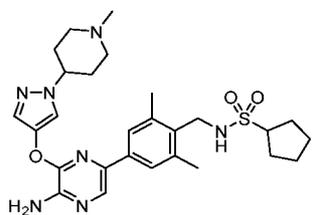
A37



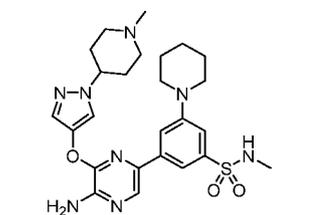
A38



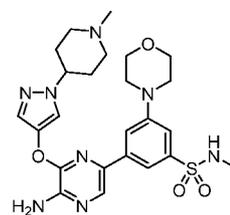
A39



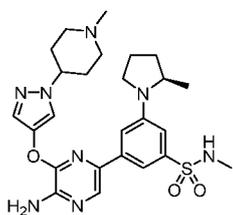
A40



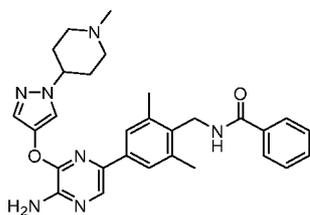
A41



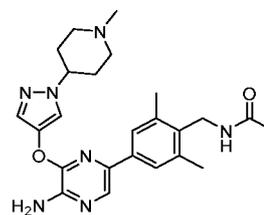
A42



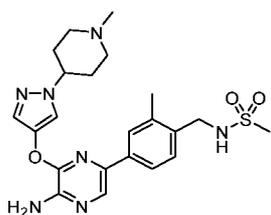
A43



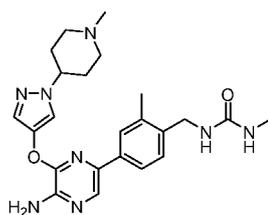
A44



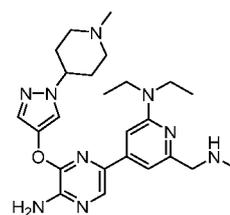
A45



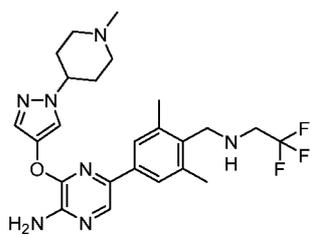
A46



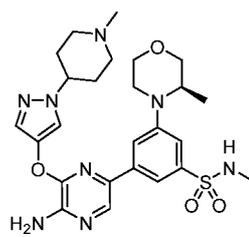
A47



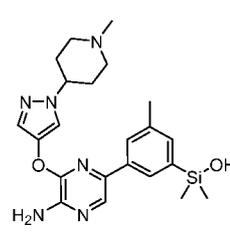
B1



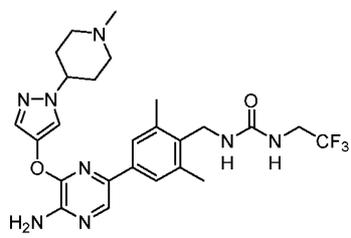
A48



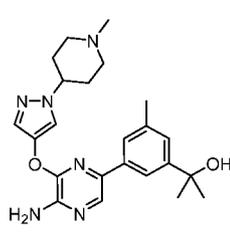
A49



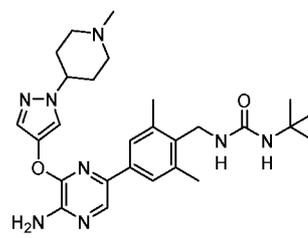
A50



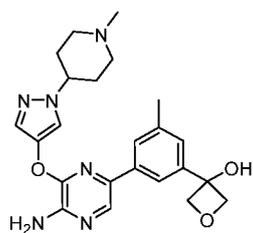
A51



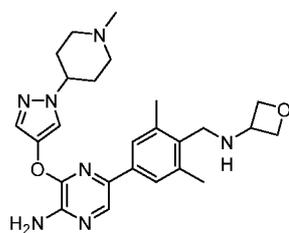
A52



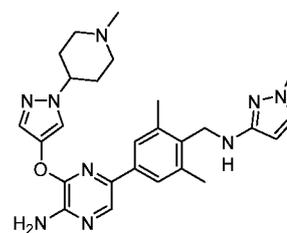
A53



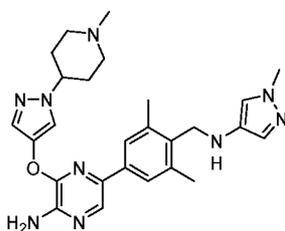
A54



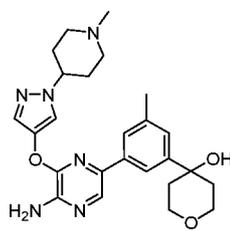
A55



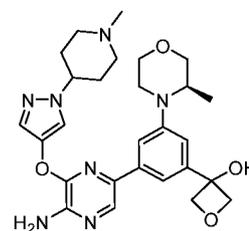
A56



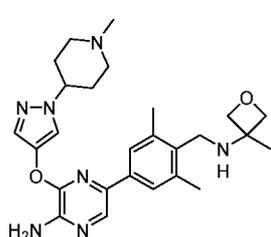
A57



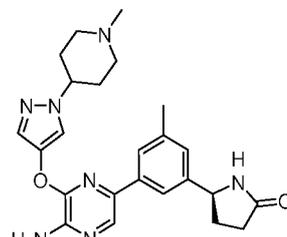
A58



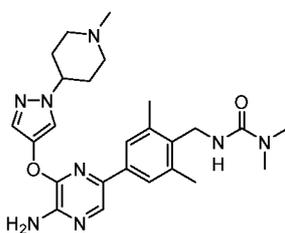
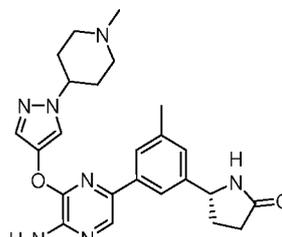
A59



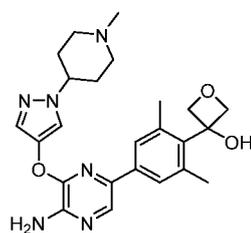
A60



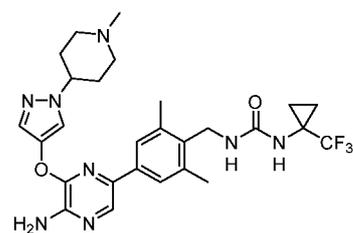
A61A и A61B



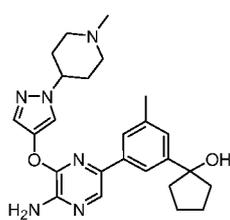
A62



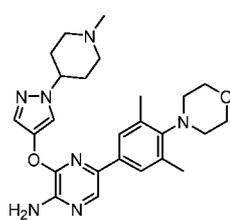
A63



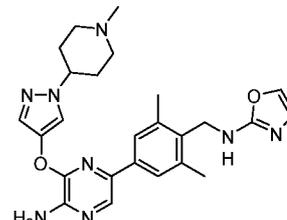
A64



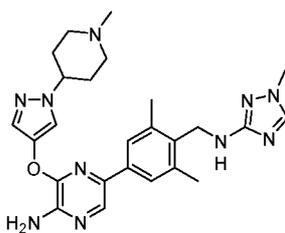
A65



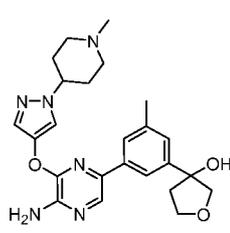
A66



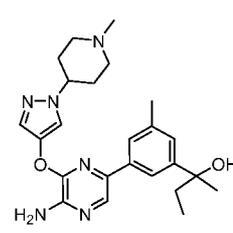
A67



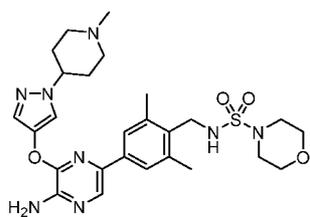
A68



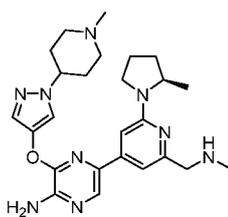
A69



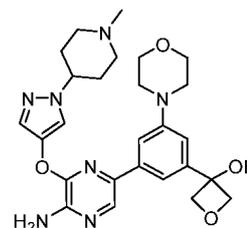
A70



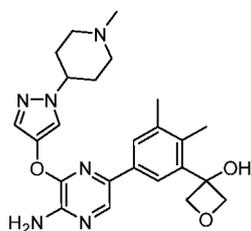
A71



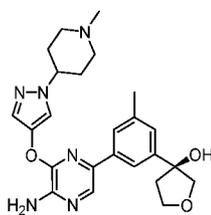
B2



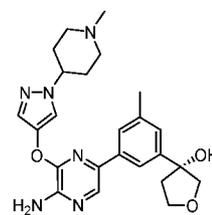
A72



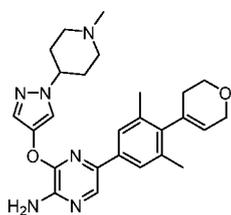
A73



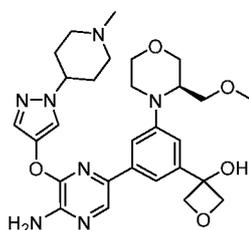
A74A



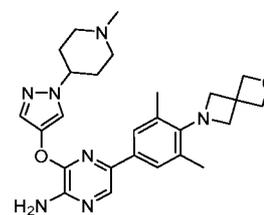
A74B



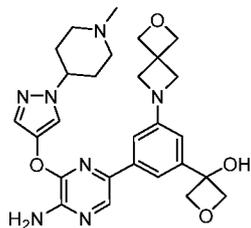
A75



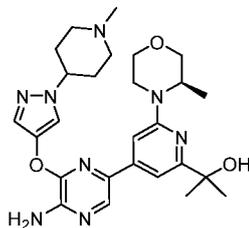
A76



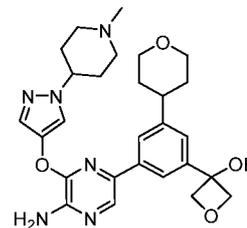
A77



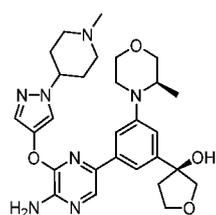
A78



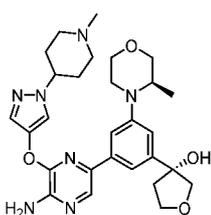
B3



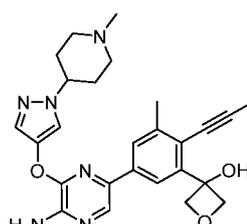
A79



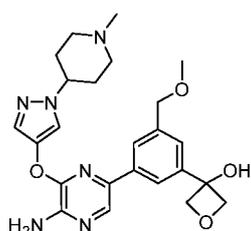
A80A



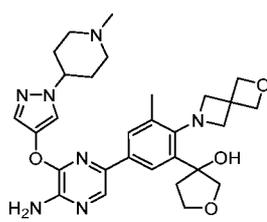
A80B



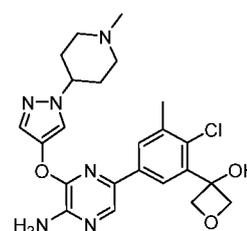
A81



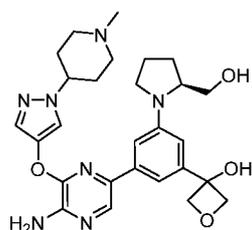
A82



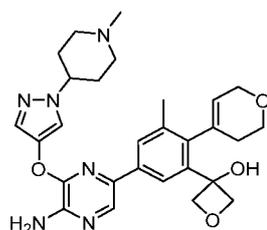
A83



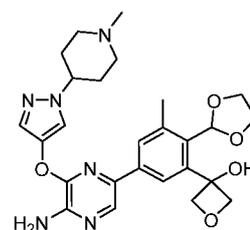
A84



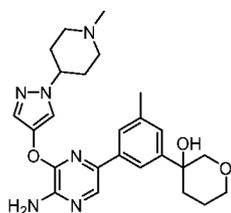
A85



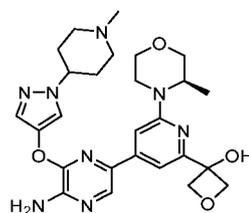
A86



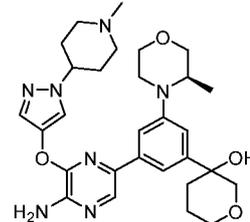
A87



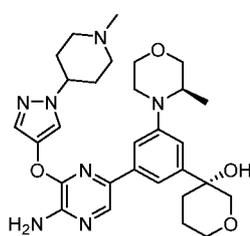
A88



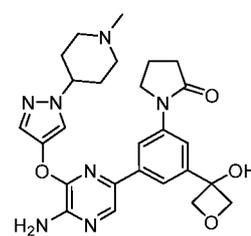
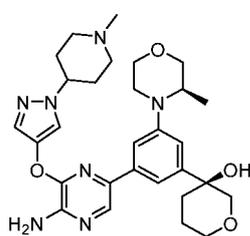
B4



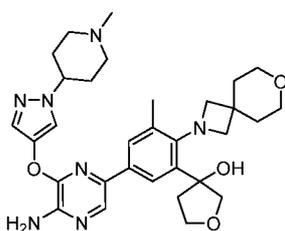
A89



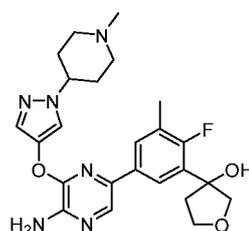
A90A и A90B



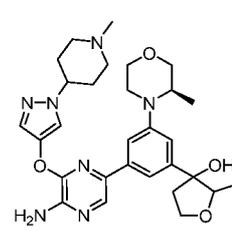
A91



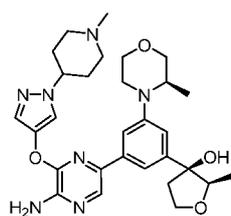
A92



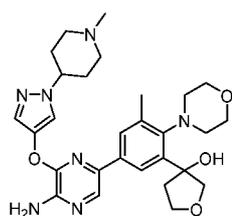
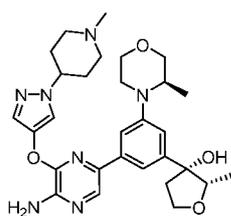
A93



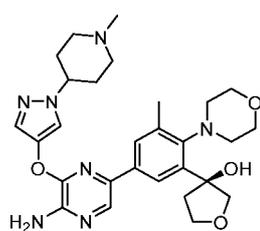
A94



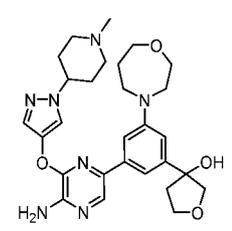
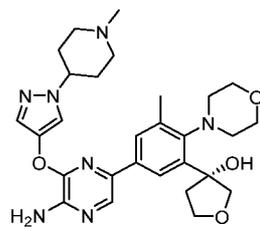
A95A и A95B



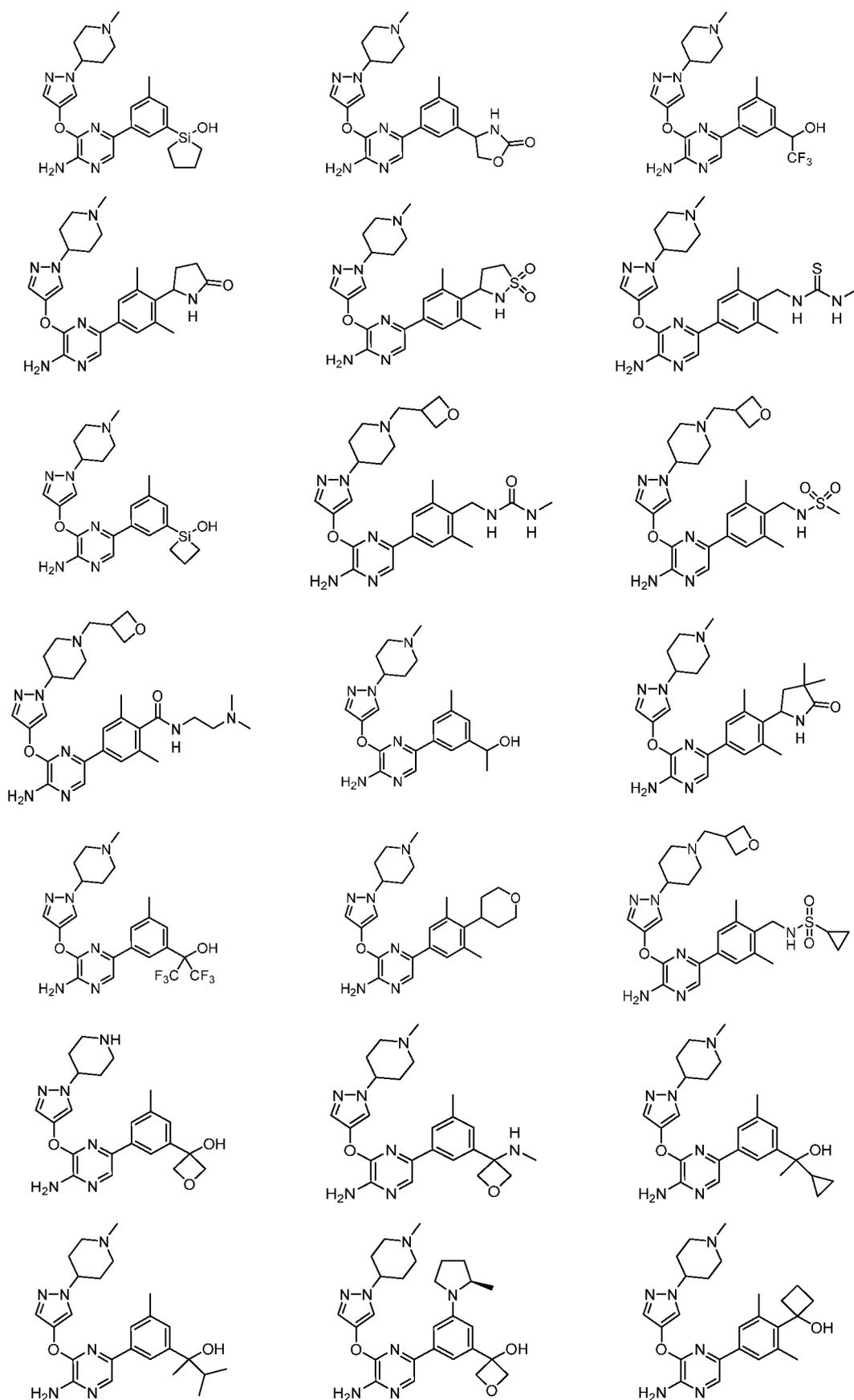
A96

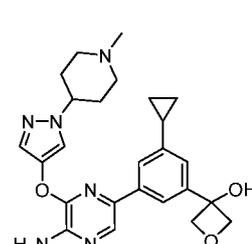
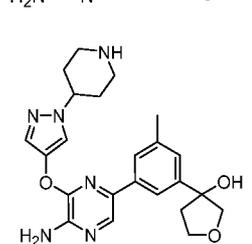
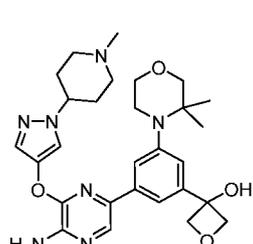
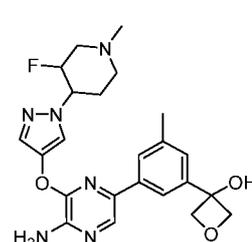
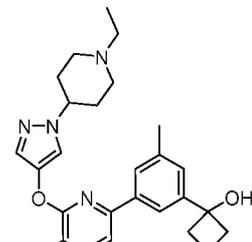
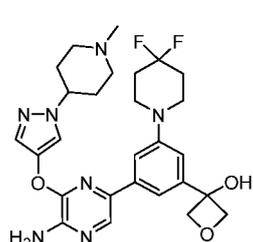
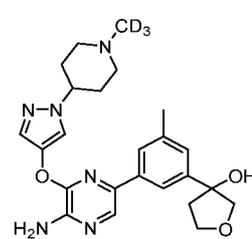
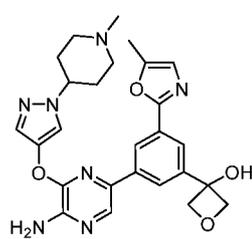
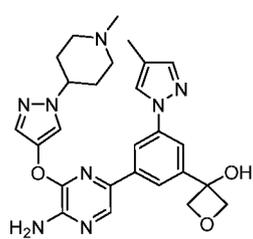
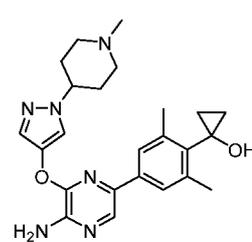
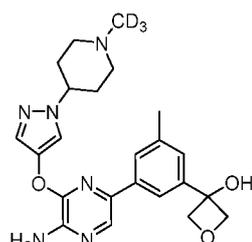
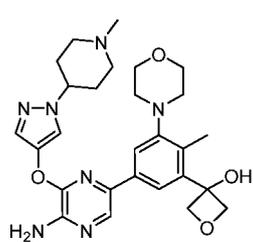
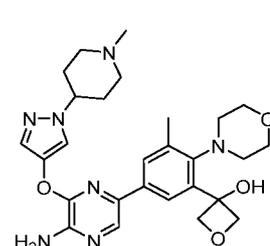
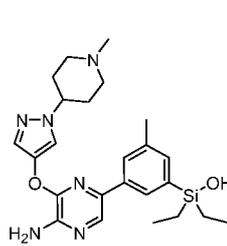
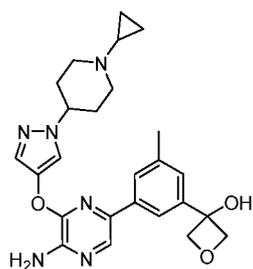
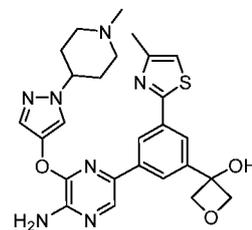
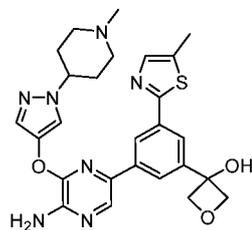
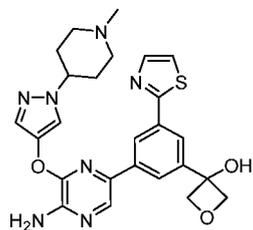
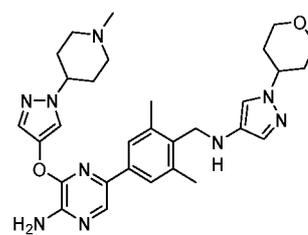
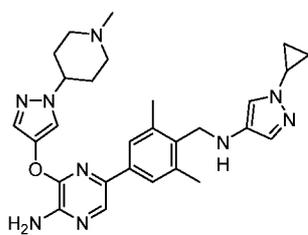
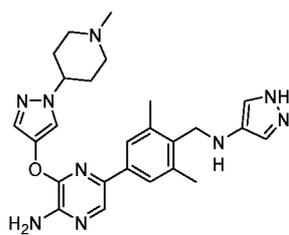


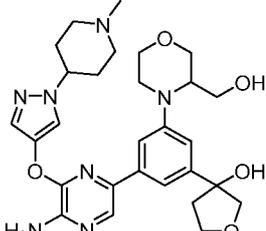
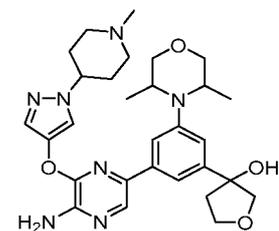
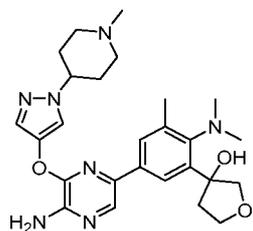
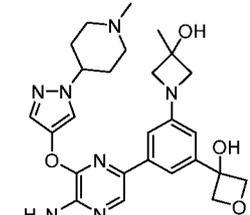
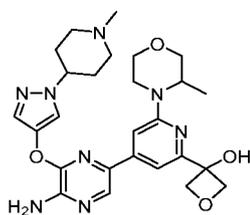
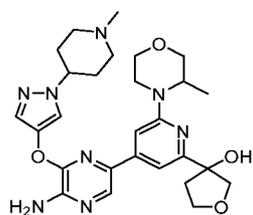
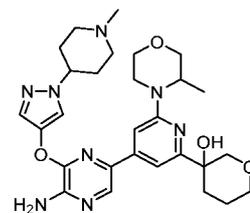
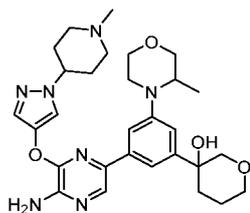
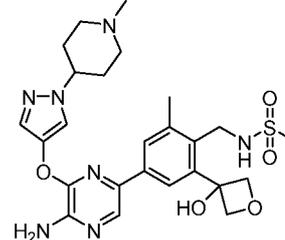
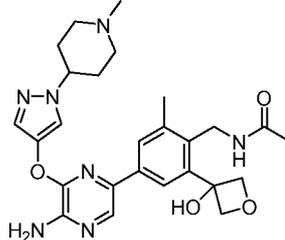
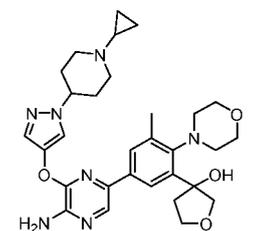
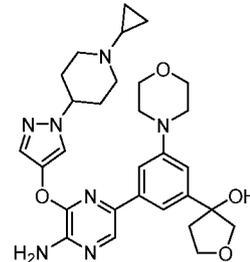
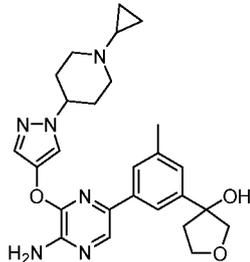
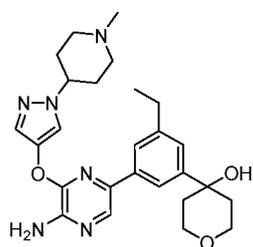
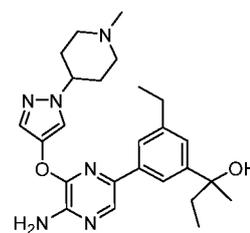
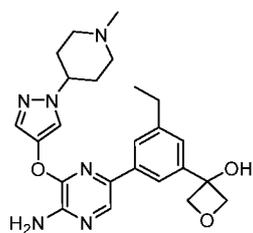
A97A и A97B



A98







или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

17. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-15 или его стереоизомера, или его фармацевтически

приемлемой соли.