

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393494 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.01

(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНИЛ-ПИРАЗОЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ CDK2

(31) 63/211,426; 63/327,474

(32) 2021.06.16; 2022.04.05

(33) US

(86) PCT/US2022/033576

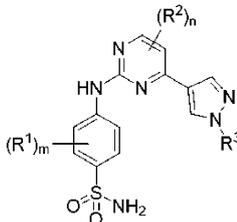
(87) WO 2022/266190 2022.12.22

(71) Заявитель:
БЛЮПРИНТ МЕДСИНС
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Рэмсен Филип Д., Бифалко, мл., Нил,
Бройманс Наташа, Перола Эмануэле,
Варгас Ричард, Венгловски Стивен
Марк, Уилсон Дуглас (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложено соединение, представленное структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, применимые для лечения рака.

A1

202393494

202393494

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580061EA/071

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНИЛ-ПИРАЗОЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ CDK2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/211,426, поданной 16 июня 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/327,474, поданной 5 апреля 2022 г., раскрытие каждой из которых тем самым включено в данное описание посредством ссылки для всех целей в их полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин/треониновые протеинкиназы, играющие центральную роль в прогрессии клеточного цикла. Уровни CDK остаются относительно постоянными на протяжении всего клеточного цикла, и именно селективная активация специфических CDK позволяет правильно упорядочить стадии прогрессии клеточного цикла. Активация CDK требует гетеродимеризации с регуляторными субъединицами, известными как циклины. Дерегуляция клеточного цикла является общим признаком рака человека.

[0003] Циклинзависимая киназа 2 (Cdk2) участвует в целом ряде биологических активностей. CDK2 является ключевым регулятором клеточного цикла, активным с конца G₁-фазы и на протяжении всей S-фазы. CDK2 участвует в ответе на повреждение ДНК (DDR) посредством пути гомологичной рекомбинации (HR). CDK2 также регулирует аспекты апоптотических путей. Циклин E1 (CCNE1), циклин E2 (CCNE2), циклин A1 (CCNA1) и циклин A2 (CCNA2), вместе с p21Cip1/Waf1, p27Kip1 и p57Kip2 (ингибиторы циклинзависимых киназ комплекса циклин-CDK2) являются основными регуляторами активности CDK2. При раке может происходить дисрегуляция связывания CDK2 циклином E1, E2, A1, или A2 или активности белков-ингибиторов циклинзависимых киназ. (См. S. Tadesse *et al.*, *Drug Discovery Today*, Volume 25, Number 2 February 2020)

[0004] Дисрегуляция CDK2 может происходить по нескольким механизмам. Было установлено, что амплификация или сверхэкспрессия CCNE1 встречается при раке яичников и молочной железы (см. Scaltriti, M. *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108, 3761-3766 (2011) и Etemadmoghadam, D. *et al.* *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 110, 19489-19494 (2013)). Плохие исходы при гастральном раке, раке эндометрия и других видах рака были связаны со сверхэкспрессией или амплификацией CCNE1 (см. Ooi *et al.* *Hum Pathol.* (2017) 61:58-67 и Noske *et al.*, *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805).

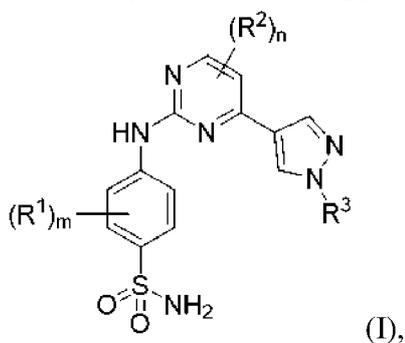
[0005] Хотя эти данные указывают на то, что CDK2 является потенциальной мишенью для видов рака с дерегулированной активностью CDK2, на сегодняшний день не одобрено ни одного средства, направленного на CDK2. Таким образом, существует необходимость в разработке новых ингибиторов CDK2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Заявитель обнаружил новые соединения, которые являются эффективными ингибиторами CDK2 (см. примеры синтеза 1-46). В частности, было продемонстрировано,

что соединения по настоящему раскрытию эффективно ингибируют CDK2. Соединения по настоящему раскрытию (также упоминаемые здесь как «раскрытые соединения») или их фармацевтически приемлемые соли эффективно ингибируют CDK2 (см. биологический пример 1) и могут быть использованы для лечения различных видов рака. Важно отметить, что раскрытые соединения являются селективными ингибиторами CDK2, *т. е.* раскрытые соединения не обладают или обладают низкой активностью по отношению к CDK1. Преимущества, связанные с такой селективностью, могут включать облегчение эффективного дозирования и снижение целевой токсичности, опосредованной CDK1. Некоторые из раскрытых соединений также обладают преимуществом высокой микросомальной стабильности. Соединения по настоящему раскрытию также могут обладать благоприятными профилями токсичности, связанными с другими некиназными мишенями.

[0007] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, определение каждой переменной приведено ниже.

[0008] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и одно или более соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль («фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию»).

[0009] Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта с раком, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему раскрытию (*например*, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак матки (включая карциносаркому матки, карциному эндометрия тела матки), рак эндометрия, рак молочной железы (включая инвазивную карциному молочной железы, TNBC (трижды негативный рак молочной железы), ER (рецептор эстрогена)+HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека)- рак молочной железы и HER2+ рак молочной железы), рак яичников (*например*, серозная цистаденокарцинома яичника), рак желудка (включая аденокарциному желудка), гастральный рак (включая гастроинтестинальную стромальную опухоль), колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак

головы и шеи, рак печени, рак предстательной железы, рак кожи, лейкоз (включая AML (острый миелоидный лейкоз)), лимфому (включая В-клеточную лимфому), саркому, рак пищевода (включая карциному пищевода), рак мочевого пузыря (включая уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак легких (включая плоскоклеточную карциному легких и немелкоклеточный рак легких, например, EGFRm (мутант рецептора эпидермального фактора роста)+ немелкоклеточный рак легких), холангиокарциному, адренкортикальную карциному или мезотелиому.

[0010] В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, обладает амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

[0011] Раскрытый в данном документе способ лечения дополнительно включает введение субъекту эффективного количества палбоциклиба (например, *ibrance*®), рибоциклиба, абемациклиба, тамоксифена, летрозола, олапариба (например, *lynparza*®), нирапариба, карбоплатина, цисплатина, паклитаксела, гемцитабина, мегестрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, капецитабина (например, *xeloda*®), регорафениба (например, *stivarga*®), афатиниба (например, *gilotrif*®), осимертиниба (например, *tagrisso*®), gefитиниба (например, *iressa*®), эрлотиниба (например, *tarceva*®), рамуцирумаба (например, *sugamza*®), ингибитора EGFR, пралсетиниба, АВТ-263 (навитоклакс), МК-1775 (адавосертиб), ВАУ-1895344, берзосертиба, цераласертиба, SRA-737, LY2603618 (рабусертиб) или трастузумаба (например, *herceptin*®) или их комбинаций. Ингибитор EGFR может быть выбран из афатиниба, осимертиниба, лапатиниба, эрлотиниба, дакомитиниба, позиотиниба, нератиниба, gefитиниба JBJ-04-125-02, алфлутиниба (AST 2818), аумолертиниба (ранее альмонертиниб) (HS10296), ВВТ-176, ВІ-4020, ВPI-361175, ВPI-D0316, СН7233163, гилтеритиниба, икотиниба, JND-3229, лазертиниба, назартиниба (EGF 816), авитиниба, РСС-0208027, резивертиниба (ВPI-7711), TQB3804, зорифертиниба (AZ-3759) или DZD9008; антитела к EGFR, такого как цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, HLX07, JMT101; или биспецифического антитела к EGFR и MET (*например*, амивантамаб ((JNJ-61186372, JNJ-372)).

[0012] Настоящее раскрытие также относится к способу ингибирования CDK2 у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему раскрытию (*например*, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию.

[0013] Настоящее раскрытие также относится к применению эффективного количества соединения по настоящему раскрытию (*например*, соединения формулы (I)), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию, для получения лекарственного препарата для лечения видов рака.

[0014] В другом аспекте здесь представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию для применения при лечении видов рака.

[0015] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения

субъекта, у которого есть заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, где у субъекта наблюдается амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1 выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

[0016] Также в данном документе представлен способ лечения пациента, у которого есть повышенный уровень экспрессии CCNE1 и который страдает от рака в виде солидной опухоли или у которого есть риск его развития, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[0017] Предполагаемый рак в виде солидной опухоли может представлять собой по меньшей мере одно из следующего: рак матки (включая карциносаркому матки, карциному эндометрия тела матки), рак эндометрия, рак молочной железы (включая инвазивную карциному молочной железы, TNBC (трижды негативный рак молочной железы), ER (рецептор эстрогена)+HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека)- рак молочной железы и HER2+ рак молочной железы), рак яичников (например, серозная цистаденокарцинома яичника), рак желудка (включая аденокарциному желудка), гастриальный рак (включая гастроинтестинальную стромальную опухоль), колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак головы и шеи, рак печени, рак предстательной железы, рак кожи, лимфому (включая В-клеточную лимфому), саркому, рак пищевода (включая карциному пищевода), рак мочевого пузыря (включая уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак легких (включая плоскоклеточную карциному легких и немелкоклеточный рак легких, например, EGFRm (мутант рецептора эпидермального фактора роста)+ немелкоклеточный рак легких), холангиокарциному, адренокортикальную карциному или мезотелиому.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0018] Термин «галоген», используемый в данном документе, означает галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

[0019] Термин «алкил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как «алкокси» или «галогеналкил» и т. п., означает насыщенный алифатический с прямой или разветвленной цепью моновалентный углеводородный радикал. Если не указано иное, алкильная группа обычно имеет 1-4 атома углерода, *т. е.* (C₁-C₄)алкил. Как используется в данном документе, «(C₁-C₄)алкильная» группа означает радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. Примеры включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил и т. п.

[0020] Термин «алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный через

связывающий атом кислорода, представленный -О-алкилом. Например, «(C₁-C₄)алкокси» включает метокси, этокси, пропокси и бупокси.

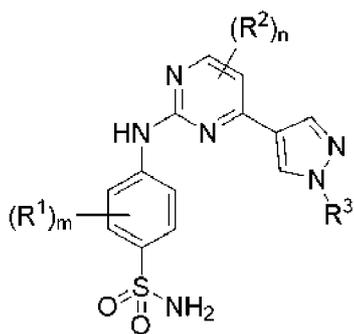
[0021] Термин «циклоалкил» относится к моноциклической насыщенной углеводородной кольцевой системе. Если не указано иное, циклоалкил содержит 3-6 атомов углерода. Например, C₃-C₆ циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если не описано иное, «циклоалкил» содержит от трех до шести атомов углерода.

[0022] Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к радикалу 3-6-членной неароматической кольцевой системы, содержащей кольцевые атомы углерода и от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, четвертичного азота, окисленного азота (*например*, NO), кислорода и серы, включая сульфоксид и сульфон («4-12 членный гетероциклил»). В гетероциклильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Иллюстративные гетероциклильные группы включают азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, тетрагидропиридинил и т. п.

Соединения по настоящему раскрытию

[0023] В данном документе раскрыты варианты осуществления соединений, характеризующихся общей структурой формулы (I). Настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака. Эти соединения являются селективными ингибиторами CDK2.

[0024] В первом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к соединению, представленному следующей структурной формулой (I):



(I), или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, где каждый C₁-C₄алкил и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкокси, где каждый C₁-C₄алкил и C₁-C₄алкокси необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

R³ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами,

каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, C₃-C₆циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где C₃-C₆циклоалкил необязательно замещен OH, где 3-6-членный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома кольца, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^a, а затем необязательно замещен OH на углероде кольца; или

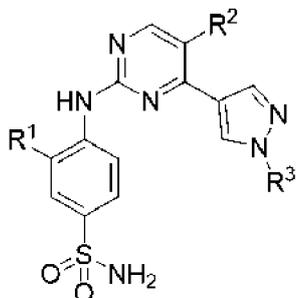
R³ представляет собой C₃-C₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где C₃-C₆циклоалкил необязательно замещен OH или -CH₂OH, где 3-6-членный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома кольца, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^a, а затем необязательно замещен OH или -CH₂OH на углероде кольца;

каждый R^a необязательно представляет собой H или C₁-C₆алкил;

m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4, и

n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

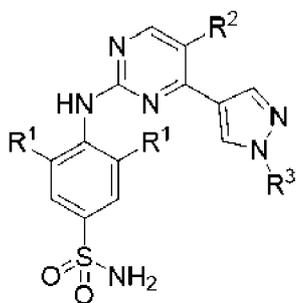
[0025] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы IIА, формулы IIВ, формулы IIС или формулы IIД



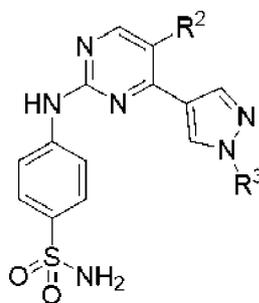
(IIА),



(IIВ),



(IIС), или



(IIД), или его фармацевтически

приемлемую соль.

[0026] В некоторых вариантах осуществления каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила и метокси. Например, R¹ представляет собой галоген, например, F, Cl, Br.

[0027] В определенных вариантах осуществления каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, метила и этила, где каждый метил и этил необязательно замещен 1-3 атомами галогена. Например, R² представляет собой метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, например, метил, CF₃, CF₂. Например, R² может быть CN. В некоторых вариантах осуществления R² может быть галогеном, например, F, Cl, Br.

[0028] В других вариантах осуществления R³ представляет собой C₁-C₅алкил,

необязательно замещенный 1 или 2 группами, каждая независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, ОН, циклопропила и оксетанила, где каждый циклопропил и оксетанил необязательно замещен ОН.

[0029] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_5 алкил, замещенный ОН.

[0030] В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой циклопропил или оксетанил, где каждый циклопропил и оксетанил необязательно замещен ОН или CH_2OH (на углероде кольца, если R^3 представляет собой оксетанил).

[0031] В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой тетрагидропиран.

[0032] В других вариантах осуществления каждый R^1 представляет собой метил, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила и CF_3 , и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный ОН.

[0033] В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 представляет собой галоген, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, метила, этила и CF_3 , и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный ОН, или R^3 представляет собой оксетанил или циклопропил, где каждый оксетанил и циклопропил необязательно замещен CH_2OH (на углероде кольца, если R^3 представляет собой оксетанил).

[0034] В других вариантах осуществления каждый R^1 представляет собой метокси, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила и CF_3 , и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный ОН.

[0035] В определенных вариантах осуществления m может составлять 0. В некоторых вариантах осуществления m может составлять 1. В других вариантах осуществления m может составлять 2. В определенных вариантах осуществления n может составлять 0. В некоторых вариантах осуществления n может составлять 1. В других вариантах осуществления n может составлять 2.

[0036] В одном варианте осуществления соединение по настоящему раскрытию представляет собой любое из соединений, раскрытых в примерах и таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0037] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтической соли, которая в рамках здравого медицинского заключения пригодна для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергического ответа и является соразмерной с разумным соотношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Verge *et al.* описывает фармакологически приемлемые соли в *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

[0038] В настоящее описание включены фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в данном документе. Соединения с основными группами могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(ыми) кислотой(ами). Пригодные фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли

соединений, описанных в данном документе, включают соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, этансульфоновая, метансульфоновая и янтарная кислоты). Соединения по настоящему изобретению с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Пригодные фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция).

[0039] Соединения с одним или более хиральными центрами могут существовать в различных стереоизомерных формах, *т. е.* каждый хиральный центр может обладать *R* или *S* конфигурацией, или может быть смесью обоих. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые различаются только своим пространственным расположением. Стереоизомеры включают все диастереомерные и энантиомерные формы соединения. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры с двумя или более хиральными центрами, которые не идентичны и не являются зеркальным отражением друг друга.

[0040] Если стереохимическая конфигурация на хиральном центре в соединении с одним или более хиральными центрами изображена его химическим названием (*например*, где конфигурация обозначена в химическом названии «*R*» или «*S*») или структурой (*например*, конфигурация обозначена «клиновидными» связями), обогащение указанной конфигурации относительно противоположной конфигурации составляет более чем 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (за исключением того, если обозначение «рац» или «рацемат» сопровождает структуру или название, как объясняется в следующих двух абзацах). «Обогащение указанной конфигурации относительно противоположной конфигурации» представляет собой мольный процент и определяется путем деления количества соединений с указанной стереохимической конфигурацией в хиральном центре(ах) на общее количество всех соединений с такой же или противоположной стереохимической конфигурацией в смеси.

[0041] Если стереохимическая конфигурация на хиральном центре в соединении изображена химическим названием (*например*, где конфигурация обозначена в названии «*R*» или «*S*») или структурой (*например*, конфигурация обозначена «клиновидными» связями) и обозначение «рац» или «рацемат» сопровождает структуру или обозначено в химическом названии, подразумевается рацемическая смесь.

[0042] Если два стереоизомера изображены в виде их химических названий или структур, а химические названия или структуры соединены с помощью «и», подразумевается смесь двух стереоизомеров.

[0043] Если два стереоизомера изображены в виде их химических названий или структур, а названия или структуры соединены с помощью «или», то подразумевается

один или другой из двух стереоизомеров, но не оба.

[0044] Если раскрытое соединение с хиральным центром изображено в виде структуры без указания конфигурации на этом хиральном центре, подразумевается, что структура охватывает соединение с *S* конфигурацией на этом хиральном центре, соединение с *R* конфигурацией на этом хиральном центре, или соединение со смесью *R* и *S* конфигураций на этом хиральном центре. Если раскрытое соединение с хиральным центром обозначено его химическим названием без указания конфигурации на этом хиральном центре с «*S*» или «*R*», подразумевается, что это название охватывает соединение с *S* конфигурацией на этом хиральном центре, соединение с *R* конфигурацией на этом хиральном центре или соединение со смесью *R* и *S* конфигураций на этом хиральном центре.

[0045] Рацемическая смесь означает смесь, состоящую из 50% одного энантиомера и 50% его соответствующего энантиомера. Настоящие положения охватывают все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и рацемические смеси и диастереомерные смеси соединений, раскрытых в данном документе.

[0046] Энантиомерные и диастереомерные смеси могут быть разделены на их составляющие энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза.

[0047] «Пик 1» в экспериментальном разделе относится к соединению предполагаемого продукта реакции, полученному в результате хроматографического разделения/очистки, которое элюируется раньше, чем второе соединение предполагаемого продукта реакции, полученное в результате той же предшествующей реакции. Второе соединение предполагаемого продукта обозначается как «пик 2».

[0048] Если раскрытое соединение обозначено названием или структурой, обозначающей один энантиомер, если не указано иное, соединение является по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% оптически чистым (также обозначается как «энантиомерно чистое»). Оптическая чистота представляет собой вес в смеси названного или изображенного энантиомера, деленный на общий вес в смеси обоих энантиомеров.

[0049] Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (*например*, как в диастереомерной паре), следует понимать, если не указано иное, что включен один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охваченных стереоизомеров. Следует также понимать, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60%, 70%,

80%, 90%, 99% или 99,9% по весу. Стереоизомерная чистота в этом случае определяется посредством деления общего веса смеси стереоизомеров, обозначенных названием или структурой, на общий вес смеси всех стереоизомеров.

[0050] Подразумевается, что в соединениях по настоящему раскрытию любая позиция, конкретно обозначенная как «D» или «дейтерий», характеризуется обогащением дейтерием на 50, 80, 90, 95, 98 или 99%. «Обогащение дейтерием» представляет собой мольный процент и определяется путем деления количества соединений с дейтерием в указанном положении на общее количество всех соединений. Если положение обозначено как «H» или «водород», то оно содержит водород в его природном изобилии. Если положение не указывает, присутствует ли в нем водород или дейтерий, то оно содержит водород в его природном избытке. Один конкретный альтернативный вариант осуществления относится к соединению по настоящему раскрытию с обогащением дейтерием по меньшей мере на 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 или 99% в одном или более положениях, специально не обозначенных как «D» или «дейтерий».

[0051] Как используется в данном документе, многие фрагменты (*например*, алкил, алкокси, циклоалкил или гетероциклил) называются или «замещенными», или «необязательно замещенными». Когда фрагмент модифицирован одним из этих терминов, если не указано иное, это означает, что любая часть фрагмента, которая известна специалисту в данной области как доступная для замещения, может быть замещена, что включает один или более заместителей. Если присутствует более одного заместителя, то каждый из них может быть выбран независимо. Такие способы замещения хорошо известны в данной области и/или раскрыты в настоящем раскрытии. Необязательные заместители могут быть любыми заместителями, которые подходят для присоединения к фрагменту.

[0052] Соединения по настоящему раскрытию представляют собой ингибиторы CDK2. Как используется в данном документе, термин «селективный ингибитор CDK2» означает соединение, которое селективно ингибирует CDK2 по сравнению с другими CDK и киназой. Другими словами, селективный ингибитор CDK2 не обладает или обладает низкой активностью в отношении других CDK и киназы. Селективный ингибитор CDK2 обладает более мощной ингибирующей активностью по отношению к CDK2 по значению IC_{50} (*т. е.* значение IC_{50} является субнанолярным) по сравнению с ингибирующей активностью по отношению к другим CDK и многим другим киназам. Эффективность может быть измерена с помощью известных биохимических анализов.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию селективны в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В некоторых таких вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В других вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В конкретных вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении

CDK2 по сравнению с CDK1. В определенных таких вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 40-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В других вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 50-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. Например, соединения демонстрируют по меньшей мере 100-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В некоторых таких вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В других вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В конкретных вариантах осуществления соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6.

[0054] Некоторые соединения по настоящему раскрытию обладают преимуществом хорошей метаболической стабильности. Одним показателем хорошей метаболической стабильности является высокая микросомальная стабильность. Печеночный метаболизм является преобладающим путем выведения небольших молекулярных лекарственных средств. Клиренс соединений в результате печеночного метаболизма можно оценить *in vitro*, используя микросомы печени человека (HLM) или гепатоциты человека. Соединения инкубируются с HLM плюс соответствующие кофакторы или человеческими гепатоцитами, и истощение соединений измеряется для определения внутреннего клиренса *in vitro* (Clint). Clint пересчитывается на общий клиренс организма (CL), а коэффициент экстракции печенью (ER) определяется путем деления CL на стандартный печеночный кровоток человека. Соединения с низким коэффициентом экстракции печенью считаются обладающими хорошей метаболической стабильностью. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию обладают рассчитанным ER <0,3, <0,4, <0,5, <0,6.

Фармацевтические композиции

[0055] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию (также упоминаемые здесь как «раскрытые фармацевтические композиции») включают один или более фармацевтически приемлемый(ых) носитель(ей) или разбавитель(ей) и соединение по настоящему раскрытию (*например*, соединение формулы (I)), или его фармацевтически приемлемую соль.

[0056] «Фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый разбавитель» относится к веществу, которое содействует составу и/или введению активного средства субъекту и/или его абсорбцию им и может быть включено в фармацевтические композиции по настоящему раскрытию, не вызывая значительного побочного токсического действия на субъекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей включают воду, NaCl,

физиологический раствор, лактатный раствор Рингера, обычную сахарозу, обычную глюкозу, связующие, наполнители, разрыхлители, смазочные вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, гидроксиметилцеллюлозу, сложные эфиры жирных кислот, поливинилпирролидин и красители и т. п. Такие препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными средствами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т. п., которые не оказывают вредного воздействия на активность соединений, представленных в данном документе. Специалист в данной области техники понимает, что для использования с раскрытыми соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями подходят и другие фармацевтические вспомогательные вещества.

[0057] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию дополнительно включают один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, таких как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Другие вспомогательные вещества, такие как ароматизаторы, подсластители и консерванты, такие как метил, этил, пропил и бутилпарабены, также могут быть включены. Более полные списки подходящих вспомогательных веществ можно найти в Руководстве по фармацевтическим вспомогательным веществам (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области знает, как получить составы, подходящие для различных типов путей введения. Стандартные процедуры и ингредиенты для выбора и получения подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20th edition) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 г. Носители, разбавители и/или вспомогательные вещества являются «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не вредны для их реципиента.

Способы лечения

[0058] Соединения, раскрытые в данном документе, ингибируют CDK2 и поэтому пригодны для лечения заболеваний, при которых происходит дисрегуляция CDK2, например, рака. Настоящее раскрытие относится к способу ингибирования CDK2 у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[0059] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения заболевания или расстройства, связанного с CDK2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, связано с амплификации гена циклина E1 (CCNE1)

и/или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[0060] Субъекты, «нуждающиеся в ингибировании CDK2», представляют собой субъектов, страдающих заболеванием, в отношении которого может быть достигнут благоприятный терапевтический эффект путем ингибирования CDK2, *например*, замедление развития заболевания, облегчение одного или более симптомов, связанных с заболеванием, или увеличение продолжительности жизни субъекта в связи с заболеванием.

[0061] В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения заболевания/состояния/или рака, связанного с CDK2 или модулируемого им, при этом ингибирование CDK2 приносит терапевтическую пользу, включая без ограничения лечение рака у нуждающегося в этом субъекта. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[0062] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта с раком, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе. В другом варианте осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 или CCNE2.

[0063] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов у субъекта или пациента ранее было определено наличие амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта или пациента, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1.

[0064] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибирования роста опухолевых клеток (например, рака) *in vitro*. Способ включает приведение в контакт опухолевых клеток (например, рака) *in vitro* с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу ингибирования роста опухолевых клеток (например, рака) с амплификацией и сверхэкспрессией CCNE1 у субъекта или пациента. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0065] В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта с раком, включающему введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, в сочетании с другими средствами или стандартными способами лечения рака, как описано ниже.

[0066] Как используется в данном документе «рак» относится к любому злокачественному и/или инвазивному образованию или опухоли, вызванному аномальным ростом клеток. Виды рака включают солидные опухоли, названные так по типу образующих их клеток, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают виды саркомы и карциномы. Виды рака крови включают без ограничения лейкоз, лимфому и миелому. Рак также включает первичный рак, возникающий на определенном участке тела, метастатический рак, распространившийся из места возникновения в другие части тела, рецидив первоначального первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который является новым первичным раком у человека, страдающего ранее раком другого типа, чем последний. В некоторых таких вариантах осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[0067] Виды рака, подлежащие лечению в соответствии с раскрытыми способами, включают рак молочной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак матки (например, карциносаркому матки), рак предстательной железы, рак легких (включая NSCLC, SCLC, плоскоклеточную карциному или аденокарциному), рак пищевода, рак головы и шеи, колоректальный рак (например, рак толстой кишки), рак почки (включая RCC), рак печени (включая HCC), рак поджелудочной железы, рак желудка (т. е. гастриальный), уротелиальный рак, виды рака мозга, мезотелиому, рак кожи (например, меланому), саркому или рак щитовидной железы, включая метастаз (в частности метастаз в головной мозг) всех перечисленных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется сверхэкспрессией или амплификацией CCNE1 и/или CCNE2, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, у субъекта выявляется рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[0068] В дополнительных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, рак представляет собой рак молочной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак матки, рак предстательной железы, рак легких, рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы или рак желудка. В некоторых таких вариантах осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[0069] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному, карциному или цистаденокарциному.

[0070] В других вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, включая, например, ER-позитивный/HR-позитивный, HER2-негативный рак молочной железы; ER-позитивный/HR-позитивный, HER2-позитивный рак молочной железы; трижды негативный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, устойчивый к химиотерапии или лучевой

терапии, рак молочной железы, устойчивый к эндокринным препаратам, рак молочной железы, устойчивый к трастузумабу, или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой прогрессирующий или метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеописанного рак молочной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[0071] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников, что характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой (а) рак яичников; (b) характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией циклина E1 (CCNE1) или циклина E2 (CCNE2); или (с) как (а), так и (b). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии первой линии. В других вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения эндокринным терапевтическим средством и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения эндокринным терапевтическим средством, например, ингибитором ароматазы, SERM или SERD. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения одной или более схемами химиотерапии, например, включающими таксаны или средства на основе платины. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения HER2-нацеленными средствами, например, трастузумабом.

[0073] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой клетки нейробластомы с амплификацией N-мус (см. Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973), рак легких с мутацией K-Ras (см. Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85 и виды рака с мутацией FBW7 и сверхэкспрессией CCNE1 (см. Takada, et al., Cancer Res, 2017.77(18): 4881-4893).

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию можно использовать для лечения серповидно-клеточного заболевания и серповидно-клеточной анемии.

[0075] Примеры видов рака, которые поддаются лечению с помощью соединений

по настоящему изобретению, включают без ограничения рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак заднепроходной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных видов рака. Соединения по настоящему изобретению также применимы для лечения метастатического рака.

[0076] В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению соединениями по настоящему раскрытию, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому, меланому, устойчивую к ингибированию BRAF и HSP90), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, гормонорезистентную аденокарциному простаты), рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак (например, мочевого пузыря) и виды рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI высокий). Кроме того, настоящее раскрытие включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть подавлен с помощью соединений по настоящему изобретению.

[0077] В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почек, рак печени, рак поджелудочной железы, гастральный рак, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. п.), гематологические виды рака (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая фолликулярную лимфому, включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую

фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

[0078] В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения холангиокарциному, рак желчных протоков, трижды негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легких, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофибром, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак маточных труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, лейкемию волосатых клеток, рак кишечника, рак островковых клеток, рак ротовой полости, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, офтальмологический рак, меланому глаза, рак тазовой области, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнной железы, рак придаточной пазухи, рак позвоночника, рак языка, канальцевую карциному, рак уретры и рак мочеочника.

[0079] В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему раскрытию, включают без ограничения гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполовых путей, виды рака печени, виды рака костей, виды рака нервной системы, виды гинекологического рака и виды рака кожи.

[0080] Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому мантийных клеток, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную лимфому), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (T-ALL) и множественную миелому (MM).

[0081] Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому и тератому.

[0082] Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), бронхогенную карциному, плоскоклеточный рак, недифференцированный мелкоклеточный рак легкого, недифференцированный крупноклеточный рак легкого, аденокарциному, альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронхов, хондроматозную гамартому и мезотелиому. Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка

(карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибром, фибром), толстого кишечника (аденокарциному, канальцевую аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

[0083] Примеры видов рака мочеполовых путей включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), простаты (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератоканциному, хориоканциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фибром, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

[0084] Примеры видов рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиоканциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

[0085] Примеры видов рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибром, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли.

[0086] Примеры видов рака нервной системы включают виды рака черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофибром, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

[0087] Примеры гинекологических видов рака включают рак матки (карциному эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, серозную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеклоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

[0088] Примеры рака кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, карциному из клеток Меркеля, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши,

диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофибромом и келоиды. В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему раскрытию включают без ограничения серповидно-клеточное заболевание (например, серповидно-клеточную анемию), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Комбинации

[0089] Соединения по настоящему раскрытию могут вводиться как отдельные средства или могут вводиться в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами, в частности, стандартными средствами лечения, подходящими для конкретного рака.

[0090] Термин «дополнительное противораковое терапевтическое средство», используемый в данном документе, означает любое одно или более терапевтических средств, отличных от соединения по настоящему раскрытию, которые используются или могут использоваться для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные противораковые терапевтические средства включают соединения, полученные из следующих классов: ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, средства против ангиогенеза, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные средства и антагонисты, ингибиторы факторов роста, ингибиторы облучения, ингибиторы сигнальной трансдукции, такие как ингибиторы протеиновых тирозинкиназ и/или серин/треониновых киназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические средства, иммуно-онкологические средства и т. п.

[0091] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой эндокринное средство, такое как ингибитор ароматазы, SERD или SERM.

[0092] В других вариантах осуществления соединение по настоящему раскрытию может быть введено в комбинации со стандартным средством лечения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию может быть введено в комбинации с эндокринной терапией, например, такими средствами, как летрозол, фулвестрант, тамоксифен, экземестан или анастрозол. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию может быть введено в комбинации с химиотерапевтическим средством, например, доцетакселом, паклитакселом, цисплатином, карбоплатином, капецитабином, гемцитабином или винорелбином. В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению может быть введено в комбинации со средством по отношению к HER2, например, трастузумаб или пертузумаб.

[0093] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой средство против ангиогенеза, включая, например,

ингибиторы VEGF, ингибиторы VEGFR, ингибиторы TIE-2, ингибиторы PDGFR, ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы PKC β , ингибиторы COX-2 (циклооксигеназы II), ингибиторы интегринов (альфа-v/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матричной металлопротеиназы 2) и ингибиторы MMP-9 (матричной металлопротеиназы 9). Предпочтительные средства против ангиогенеза включают сунитиниб (Sutent™), бевацизумаб (Avastin™), акситиниб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) и AG 13958 (Pfizer). Дополнительные средства против ангиогенеза включают ваталаниб (CGP 79787), сорафениб (Nexavar™), пегаптаниба октасодиум (Macugen™), вандетаниб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), тетраиомолибдат (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиниб (BAY 57-9352) и CP-868,596 (Pfizer). Другие средства против ангиогенеза включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), тепренон (Selbex™) и UCN 01 (Kyowa Hakko). Другие примеры средств против ангиогенеза включают целекоксиб (Celebrex™), парекоксиб (Dynastat™), деракоксиб (SC 59046), лумиракоксиб (Preige™), вальдекоксиб (Vextra™), рофекоксиб (Vioxx™), игуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (Arcoxia™). Еще одни средства против ангиогенеза включают эксисулинд (Aptosyn™), сальсалат (Amigesic™), дифлунисал (Dolobid™), ибупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), пироксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), индометацин (Indocin™), сулиндак (Clinoril™), толметин (Tolectin™), этодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™) и оксапрозин (Daypro™). Еще одни средства против ангиогенеза включают ABT 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (Metastat™) и PCK 3145 (Procyon).

[0094] Еще одни средства против ангиогенеза включают ацитретин (Neotigason™), плитидепсин (aplidine™), циленгид (EMD 121974), комбретастати́н А4 (CA4P), фенретинид (4 HPR), галофугинон (Tempostatín™), Panzem™ (2-метоксиэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребима́стат (BMS 275291), катумакса́маб (Removab™), леналидомид (Revlimid™), сквала́мин (EVIZON™), талидомид (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) и золедроновую кислоту (Zometa™).

[0095] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой так называемый ингибитор сигнальной трансдукции (например, ингибирующий регуляторные молекулы, которые управляют фундаментальными процессами роста, дифференцировки и выживания клеток, передаваемыми внутри клетки). Ингибиторы сигнальной трансдукции включают малые молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназ или ингибиторы серин/треонинкиназ) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, ингибитор EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb,

ингибиторы IGF1R, MEK, ингибиторы c-Kit, ингибиторы FLT-3, ингибиторы K-Ras, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы JAK, ингибиторы STAT, ингибиторы киназы Raf, ингибиторы Akt, ингибитор mTOR, ингибиторы киназы P70S6, ингибиторы пути WNT и так называемые многоцелевые ингибиторы киназ. Дополнительные примеры ингибиторов сигнальной трансдукции, которые могут быть использованы в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе, включают BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарниб (Sarasar™), пелитрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), нимотузумаб (TheraCIM h-R3™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Zactima™), пазопаниб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) и Cervene™ (TP 38). Другие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают гефитиниб (Iressa™), цетуксимаб (Erbix™), эрлотиниб (Tarceva™), трастузумаб (Herceptin™), сунитиниб (Sutent™), иматиниб (Gleevec™), кризотиниб (Pfizer), лорлатиниб (Pfizer), дакомитиниб (Pfizer), босутиниб (Pfizer), гедатолисиб (Pfizer), канертиниб (CI 1033), пертузумаб (Omnitarg™), лапатиниб (Tycerb™), пелитиниб (ЕКВ 569), милтефозин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvence™), NeuVax™ (противораковая вакцина E75), Osidem™ (IDM 1), мубритиниб (ТАК-165), CP-724,714 (Pfizer), панитумумаб (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biopharm), эверолимус (Certican™), зотаролимус (Endeavor™), темсиролимус (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), а также VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), сорафениб (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University) и GI-4000 (Globelimmune). Другие ингибиторы сигнальной трансдукции включают АВТ 751 (Abbott), альвоцидиб (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), индисулам (E 7070), селициклиб (СУС 200), ВЮ 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), палбоциклиб (Pfizer) и AG 024322 (Pfizer).

[0096] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой так называемый классическое антинеопластическое средство. Классические антинеопластические средства включают без ограничения гормональные модуляторы, такие как гормональные, антигормональные, андрогенные агонисты, андрогенные антагонисты и антиэстрогенные терапевтические средства, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, средства для сайленсинга или средства для активации генов, рибонуклеазы, протеосомы, ингибиторы топоизомеразы I, производные камптотецина, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие средства, антиметаболиты, ингибитор поли(ADP-рибозы) полимеразы-1 (PARP-1) (такие как, например, талазопариб, олапарив, рукапариб, нирапариб, инипариб, велпариб), ингибиторы микротубулина, антибиотики, ингибиторы веретена растительного происхождения, соединения, координированные платиной, генные терапевтические средства, антисмысловые олигонуклеотиды, сосудистые нацеливающие средства (VTA) и статины. Примеры классических антинеопластических средств, используемых в комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению, необязательно с одним или более другими средствами, включают без ограничения глюкокортикоиды,

такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, и прогестины, такие как медроксипрогестерон, мегестрола ацетат (Мегейс), мифепристон (RU-486), селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM; такие как тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фиспемифен, ормелоксифен, оспемифен, тесмилифен, торемифен, трилостан и CHF 4227 (Cheisi), селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов (SERD; такие как фулвестрант), экземестан (Аромазин), анастрозол (Аримидекс), атаместан, фадрозол, летрозол (Фемара), форместан; гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH; также часто называемый гормон, высвобождающий лютеинизирующий гормон [LHRH]), агонисты, такие как бусерелин (Супрефакт), гозерелин (Золадекс), леупрорелин (Люпрон) и трипторелин (Трелстар), абареликс (Пленаксис), ципротерон, флутамид (Эулексин), мегестрол, нилутамид (Ниландрон) и осатерон, дутастерид, эпристерид, финастерид, Serenoa repens, PHL 00801, абареликс, гозерелин, леупрорелин, трипторелин, бикалутамид; антиандрогенные средства, такие как энзалутамид, абиратерона ацетат, бикалутамид (Касодекс); и их комбинации. Другие примеры классических антинеопластических средств, используемых в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают без ограничения субероланилидгидроксамовую кислоту (SANA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 или FK228), G2M-777, MS-275, пивалоилоксиметилбутират и PXD-101; онконазу (ранпирназу), PS-341 (MLN-341), велкейд (бортезомиб), 9-аминокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифлометекан, эдотекарин, эксатекан (Daichi), гиматекан, 10-гидроксикамптотецин, иринотекан HCl (Камптосар), луртотекан, оратекан (рубитекан, Supergen), SN-38, топотекан, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан, SN-38, эдотекарин, топотекан, акларубицин, адриамицин, амонафид, амрубицин, аннамицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, галарубицин, гидроксикарбамид, неморубицин, новантрон (митоксантрон), пирарубицин, пиксантрон, прокарбазин, ребекамицин, собузоксан, тафлупозид, валрубицин, зинекард (дексразоксан), азотный иприт N-оксид, циклофосфамид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазикон, бросталицин, бендамустин, бусульфан, карбохон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, глуфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин, мафосфамид, мехлоретамин, мелфалан, митобронитол, митолактол, митомицин С, митоксантрон, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепу и алкилирующие соединения с платиновой координацией, такие как цисплатин, параплатин (карбоплатин), эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, элоксатин (оксалиплатин, Sanofi), стрептозоцин, сатрплатин, и их комбинации.

[0097] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой так называемый ингибитор дигидрофолатредуктазы (такой как метотрексат и NeuTrexin (триметрексата глюкуронат)), антагонисты пуринов (такие как 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, клофарабин (Клорал), флударабин, неларабин и ралтитрексед), антагонисты пиримидинов (такие как

5-фторурацил (5-FU), Алимту (двунатриевый пеметрексед, LY231514, MTA), капецитабин (Xeloda™), цитозина арабинозид, Gemzar™ (гемцитабин, Eli Lilly), тегафур (UFT Orzel или Uforal, включая TS-1 комбинацию тегафура, гиместата и отостата), доксифлуридин, кармофур, цитарабин (включая окфосфат, стеарат фосфата, формы с устойчивым высвобождением и липосомальные формы), эноцитабин, 5-азациитидин (Вайдаза), децитабин, и этинилцитидин) и другие антиметаболиты, такие как эфлорнитин, гидроксимочевина, лейковорин, нолатрексед (Thymitaq), триапин, триметрексед, N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовую кислоту, AG-014699 (Pfizer Inc.), АВТ-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) и GPI 18180 (Guilford Pharm Inc), и их комбинации.

[0098] Другие примеры классических антинеопластических цитотоксических средств включают без ограничения абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулин (Amgen), ЕРО 906 (Novartis), винфлунин (Bristol-Myers Squibb Company), актиномицин D, блеомицин, митомицин С, неокарзиностатин (Циностатин), винбластин, винкрестин, виндезин, винорелбин (Навельбин), доцетаксел (Таксотер), ортатаксел, паклитаксел (включая таксопрексин - конъюгат ДГК/пацилтаксел), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин (Элоксатин), сатраплатин, камптозар, капецитабин (Кселода), оксалиплатин (Элоксатин), таксотер, алитретиноин, канфосфамид (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ибандроновую кислоту, L-аспарагиназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), эфапроксирал (Ефапрохун™ - лучевая терапия), бексаротин (Targretin™), тесмилифен (DPPE-повышает эффективность цитотоксических веществ), Theratope™ (Biomira), третиноин (Vesanoid™), тирапазамин (Trizaone™), мотексафин гадолиния (Xcytrin™) Cotara™ (mAb) и NBI-3001 (Protox Therapeutics), полиглутамат-паклитаксел (Xyotax™) и их комбинации. Другие примеры классических антинеопластических средств включают без ограничений адвексин (ING 201), TNFerade (GeneVec, соединение, экспрессирующее TNFalpha в ответ на лучевую терапию), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (Облимерсен, Genta), комбретастатин А4Р (СА4Р), Оxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин (Липитор, Pfizer Inc.), провастатин (Правахол, Bristol-Myers Squibb), ловастатин (Мевакор, Merck Inc.), симвастатин (Зокор, Merck Inc.), флувастатин (Лескол, Novartis), церивастатин (Байкол, Bayer), розувастатин (Крестор, AstraZeneca), ловастатин, ниацин (Адвикор, Kos Pharmaceuticals), кадуэт, липитор, торцетрапиб и их комбинации.

[0099] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой эпигенетический модулятор, например, ингибитор или EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 или BCL6.

[00100] В других вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой иммуномодулирующее средство, например, ингибитор CTLA-4, PD-1 или PD-L1 (например, пембролизумаб, ниволумаб или авелумаб), LAG-3, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40, или CAR-T-клеточную терапию.

[0100] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор EGFR, такой как афатиниб, осимертиниб, лапатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, позиотиниб, нератиниб или гефитиниб, или антитело к EGFR, такое как цетуксимаб, панитумумаб или нецитумумаб.

[0101] Альтернативно, соединение по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может быть введена в комбинации с другими противораковыми средствами, которые не являются ингибиторами EGFR, например, в комбинации с MEK, включая мутантные ингибиторы MEK (траметиниб, кобимтетиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб); с-MET, включая мутантные ингибиторы с-Met (саволитиниб, кабозантиниб, форетиниб) и антитела к MET (эмибетузумаб); ингибиторы митотической киназы (ингибиторы CDK4/6, такие как пальбоциклиб, рибоциклиб, абемацицилб); антиангиогенные средства, например, бевацизумаб, нинтеданиб; индукторы апоптоза, такие как ингибиторы Bcl-2, например, венетоклак, обатоклак, навитоклак и ингибиторы Mcl-1, например, AZD-5991, AMG-176, S-64315; и ингибиторы mTOR, например, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, ридофоролимус.

[0102] Соединение по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, также могут быть введены в комбинации с эффективным количеством второго средства, выбранного из группы, состоящей из палбоциклиба (например, *ibrance*®), рибоциклиба, абемациклиба, тамоксифена, летрозол, олапариба (например, *lynparza*®), нирапариба, карбоплатина, цисплатина, паклитаксела, гемцитабина, мегестрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, капецитабина (например, *xeloda*®), регорафениба (например, *stivarga*®), афатиниба (например, *gilotrif*®), осимертиниба (например, *tagrisso*®), гефитиниба (например, *iressa*®), эрлотиниба (например, *tarceva*®), рамуцирумаба (например, *suamza*®), ингибитора EGFR, пралсетиниба, АВТ-263 (навитоклак), МК-1775 (адавосертиб), ВАУ-1895344, берзосертиба, цераласертиба, SRA-737, LY2603618 (рабусертиб) и трастузумаба (например, *herceptin*®), или их комбинаций. Ингибитор EGFR может быть выбран из афатиниба, осимертиниба, лапатиниба, эрлотиниба, дакомитиниба, позиотиниба, нератиниба, гефитиниба JBJ-04-125-02, алфлутиниба (AST 2818), аумолертиниба (ранее альмонертиниб) (HS10296), ВВТ-176, ВІ-4020, ВPI-361175, ВPI-D0316, СН7233163, гилтеритиниба, икотиниба, JND-3229, лазертиниба, назартиниба (EGF 816), авитиниба, РСС-0208027, резивертиниба (ВPI-7711), ТQВ3804, зорифертиниба (AZ-3759) или DZD9008; антитело к EGFR, такое как цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, HLX07, JMT101; или биспецифическое антитело к EGFR и MET (например, амивантамаб ((JNJ-61186372, JNJ-372)).

Биомаркеры и фармакодинамические маркеры

[0103] В настоящем раскрытии далее представлены прогностические маркеры (например, биомаркеры и фармакодинамические маркеры, например, число копий гена, последовательность гена, уровни экспрессии или уровни фосфорилирования) для

идентификации обследуемых субъектов, у которых есть, подозревается в наличии или которые подвержены риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, для которых введение ингибитора CDK2 («ингибитор CDK2», как используется в данном документе, относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли), вероятно, будет эффективным.

CCNE1

[0104] В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой CCNE1. В частности, амплификация гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце будет указывать на то, что пациент или субъект может получить пользу от введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0105] CCNE1 представляет собой фактор клеточного цикла, необходимый для контроля клеточного цикла при переходе G1/S (Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol.15:2612-2624). CCNE1 действует как регуляторная субъединица CDK2, взаимодействуя с CDK2 с образованием холоферментного комплекса серин/треонинкиназа. Субъединица CCNE1 этого холоферментного комплекса обеспечивает субстратную специфичность комплекса (Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 кодируется геном циклина E1 («CCNE1») (номер доступа в GenBank NM_001238). Аминокислотная последовательность CCNE1 человека представлена в GenBank под номером доступа NP_001229/номером доступа UniProtKB P24864).

[0106] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта, у которого есть заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, где у субъекта наблюдается амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1 выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

[0107] Также в данном документе представлен способ лечения пациента, у которого есть повышенный уровень экспрессии CCNE1 и который страдает от рака в виде солидной опухоли или у которого есть риск его развития, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

[0108] Амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, превышающий контрольный уровень экспрессии CCNE1, свидетельствует/предсказывает, что субъект, у которого есть заболевание или расстройство, связанного с CDK2, или риск их развития, будет реагировать на ингибитор CDK2. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 может быть уровнем мРНК CCNE1. В других вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 может быть уровнем белка CCNE1.

Другие биомаркеры

[0109] В некоторых вариантах осуществления предполагаемый биомаркер может представлять собой p16 (также известный как ингибитор циклинзависимой киназы 2A, ингибитор A циклинзависимой киназы 4, множественный супрессор опухолей 1 и p16-INK4a), который действует как негативный регулятор пролиферации нормальных клеток, взаимодействуя с CDK4 и CDK6. В других вариантах осуществления предполагаемый биомаркер может представлять собой фосфорилирование Rb на серине, соответствующем аминокислотному положению 780. Rb является регулятором клеточного цикла и действует как супрессор опухолей. Rb активируется при фосфорилировании циклином D-CDK4/6 по Ser780 и Ser795 и циклином E/CDK2 по Ser807 и Ser811.

[0110] Предполагаемый биомаркер также может быть выбран из группы, состоящей из RB1, RBL1, RBL2, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B, FBXW7, CCNE1, CCNE2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCND2, CCND3, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B, E2F1, E2F2, E2F3, MYC, MYCL, MYCN, EZH2, ER, HER2, HER3, HPV+ и EGFR.

Биологические образцы

[0111] Подходящие биологические образцы для описанных в данном документе способов включают любой образец, который содержит кровь или опухолевые клетки, полученные или взятые у субъекта-человека, нуждающегося в лечении. Например, биологический образец может содержать опухолевые клетки из биопсии пациента, имеющего солидную опухоль. Биопсия опухоли может быть получена различными способами, известными в данной области техники. Альтернативно, образец крови может быть получен у пациента, страдающего гематологическим видом рака.

[0112] Биологический образец может быть получен от человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак (например, описанные выше).

[0113] Способы получения и/или хранения образцов, которые сохраняют активность или целостность молекул (например, нуклеиновых кислот или белков) в образце, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, биологический образец может быть дополнительно приведен в контакт с одним или более дополнительными средствами, такими как буферы и/или ингибиторы, включая один или более ингибиторов нуклеаз, протеаз и фосфатаз, которые сохраняют или минимизируют изменения в молекулах в образце.

Способы введения и лекарственные формы

[0114] Точное количество соединения, вводимое с целью обеспечения «эффективного количества» субъекту, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести рака, а также от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Квалифицированный специалист сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими средствами, *например*, при введении

в комбинации с противораковым средством, «эффективное количество» любого(ых) дополнительного(ых) терапевтического(ых) средства(средств) будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозировки известны для одобренных терапевтических средств и могут быть откорректированы квалифицированным специалистом в данной области техники в зависимости от состояния субъекта, типа состояния(ний), подлежащего(их) лечению, и количества соединения формулы (I), которое используется, следуя, например, дозировкам, указанным в литературе и рекомендованным в *Physician's Desk Reference* (57th Ed., 2003).

[0115] «Лечение» или «проведение лечения» относится к достижению необходимого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает достижение, частично или по существу, одного или более из следующих результатов: частичное или существенное уменьшение степени заболевания, состояния или рака; облегчение или улучшение клинических симптомов или показателей, связанных с заболеванием, состоянием или раком; отсрочка, ингибирование или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, состояния или рака; или уменьшение вероятности рецидива заболевания, состояния или рака.

[0116] Термин «эффективное количество» означает количество при введении субъекту, которое приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, *например*, ингибирует, подавляет или уменьшает симптомы состояния, подлежащего лечению у субъекта, по сравнению с контролем. Например, терапевтически эффективное количество может быть представлено в виде стандартной лекарственной формы (*например*, от 0,1 мг до около 50 г в день, альтернативно от 1 мг до около 5 грамм в день; и еще альтернативно от 10 мг до 1 грамма в день).

[0117] Термины «вводить», «процесс введения», «введение» и т. п., используемые в данном документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают без ограничения внутрисуставное (в суставы), внутривенное, внутримышечное, внутриопухолевое, внутрикожное, внутрибрюшинное, подкожное, пероральное, местное, интратекальное, ингаляционное, трансдермальное, ректальное и т. п. Методы введения, которые можно использовать с описанными в настоящем документе средствами и способами, можно обнаружить в, *например*, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[0118] Кроме того, соединение по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию могут быть введены совместно с другими терапевтическими средствами. Как используется в данном документе, подразумевается, что термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты охватывают введение двух или более терапевтических средств одному субъекту и предусматривают включение схем лечения, в которых средства вводятся одним или разными путями введения или в одно или разное

время. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений по настоящему раскрытию, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию будут введены совместно с другими терапевтическими средствами. Эти термины охватывают введение субъекту двух или более средств, так что оба средства и/или их метаболиты присутствуют у субъекта одновременно. Они включают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и другое(ие) средство(а) вводятся в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и другое(ие) средство(а) смешиваются в композиции.

[0119] Конкретный способ введения и режим дозирования будут выбраны лечащим врачом с учетом особенностей конкретного случая (*например*, субъекта, заболевания, сопутствующего болезненного состояния, конкретного лечения). Лечение может включать ежедневные или многодневные или менее чем ежедневные (*например*, еженедельные или ежемесячные и т. п.) дозы в течение периода от нескольких дней до месяцев или даже лет. Тем не менее, специалист в данной области техники сразу же определит подходящие и/или эквивалентные дозы, изучив дозировки одобренных композиций для лечения заболевания с использованием раскрытых ингибиторов CDK2 в качестве руководства.

[0120] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемая соль могут быть введены пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Соединения по настоящему изобретению можно вводить, *например*, пероральным, парентеральным, буккальным, сублингвальным, назальным, ректальным, с помощью пластыря, помпы или трансдермальным путем введения, и фармацевтические композиции соответственно составлены. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

[0121] Фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию составлена таким образом, чтобы она была совместима с предполагаемым способом введения. В варианте осуществления композиция составлена в соответствии с рутинными процедурами в виде фармацевтической композиции, предназначенной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения человеку. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения.

[0122] Как правило, для перорального терапевтического введения соединение по настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены со вспомогательными веществами и использоваться в форме таблеток для приема внутрь,

буккальных таблеток, пастилок, капсул, настоек, суспензий, сиропов, капсул-имплантатов и т. п.

[0123] Как правило, для парентерального введения раствора соединения по настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой соли могут быть получены в воде, хорошо смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

[0124] Как правило, для инъекционного применения подходят стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки соединения по настоящему раскрытию для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий.

[0125] Следующие примеры предназначены для иллюстрации и не предназначены для какого-либо ограничения объема настоящего раскрытия.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

ПРИМЕРЫ

Получение иллюстративных соединений

Определения

TsOH 4-метилбензолсульфоновая кислота

TEA триэтиламин

THF тетрагидрофуран

MsCl метансульфонилхлорид

DCM дихлорметан

NH₄Cl хлорид аммония

MgSO₄ сульфат магния

NaN₃ азид натрия

DMF диметилформамид

EA этилацетат

Na₂SO₄ сульфат натрия

MeOH метанол

N₂ азот

H₂ водород

LiAlH₄ алюмогидрид лития

NaHCO₃ бикарбонат натрия

CbzCl бензилхлорформиат

PE петролейный эфир

DAST N-этил-N-(трифторсульфанил)этанамин

HCl гидрохлорид

ACN ацетонитрил

DIPEA диизопропилэтиламин

ДМСО диметилсульфоксид

DMA диметилацетамид

ч часы

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

мин минуты

С Цельсия

IC₅₀ ингибирующая концентрация 50%

IPA изопропиловый спирт

MTBE метил-трет-бутиловый эфир

к. т. комнатная температура

TFA трифторуксусная кислота

IPA изопропиловый спирт

[0126] Способы получения соединений по настоящему изобретению могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *например*, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

[0127] Получение соединений по настоящему изобретению может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Необходимость в введении и снятии защитных групп и выбор соответствующих защитных групп может быть легко установлена специалистом данной области техники. Химия защитных групп может быть обнаружена, например, в Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014), которая включена в данный документ путем ссылки во всей своей полноте.

[0128] За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (*например*, ¹H или ¹³C), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия (МС) или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Аналитические приборы и способы определения характеристик соединений:

[0129] ЖХ-МС: данные жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) (образец, проанализированный на чистоту и идентичность) получали с помощью ЖХ системы Agilent модели 1260 с использованием масс-спектрометра Agilent модели 6120 и

с использованием ионизации методом электроспрея при атмосферном давлении (ES-API), оснащенного обращенно-фазной колонкой Agilent Poroshel 120 (EC-C18, размер частиц 2,7 мкм, размеры 3,0×50 мм) при 22,4 градусах Цельсия. Подвижная фаза состояла из смеси растворителя 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Использовали постоянный градиент от 95% водной/5% органической до 5% водной/95% органической подвижной фазы в течение 4 минут. Скорость потока была постоянной при 1 мл/мин.

[0130] Альтернативно, данные жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) (образец, проанализированный на чистоту и идентичность) получали с помощью ЖХМС системы Shimadzu с использованием ЖХМС масс-спектрометра Shimadzu и с использованием ионизации методом электроспрея, оснащенного обращенно-фазной колонкой Agilent (Poroshel HPH-C18, размер частиц 2,7 мкм, размеры 3,0×50 мм) при 22,4 градусах Цельсия. Подвижная фаза состояла из смеси растворителя 5 мМ NH_4HCO_3 (или 0,05% TFA) в воде и ацетонитриле. Использовали постоянный градиент от 90% водной/10% органической до 5% водной/95% органической подвижной фазы в течение 2 минут. Скорость потока была постоянной при 1,5 мл/мин.

[0131] Преп.-ЖХ-МС: Препаративную ВЭЖХ проводили на препаративной системе Shimadzu Discovery VP®, оснащенной колонкой Xtimate 10 мкм 150A 21,2×250 мм при 22,4 градусах Цельсия. При основных условиях подвижная фаза подвижная фаза состояла из смеси воды (0,1% NH_4HCO_3) и ACN. Использовали постоянный градиент от 85% водной/15% органической до 5% водной/95% органической в течение 18 минут. Скорость потока была постоянной при 20 мл/мин. В кислых условиях подвижная фаза состояла из смеси воды (0,1% FA) и ACN. Использовали постоянный градиент от 65% водной/35% органической до 55% водной/45% органической в течение 8 минут.

[0132] Альтернативно, препаративную ВЭЖХ проводили на препаративной системе Waters, оснащенной колонкой: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза состояла из смеси растворителя воды (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) и ацетонитрила. Использовали постоянный градиент от 95% водной/5% органической до 5% водной/95% органической подвижной фазы в течение 11 минут. Скорость потока была постоянной при 60 мл/мин. Реакции, проводимые в микроволновой печи, проводили на микроволновом приборе Biotage Initiator.

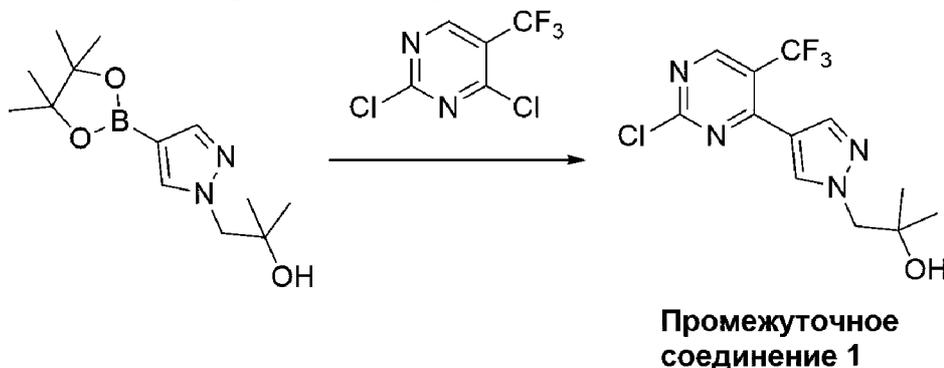
[0133] Силикагелевая хроматография: Силикагелевую хроматографию проводили на приборе Teledyne Isco CombiFlash® Rf, приборе Biotage® Isolera Four или приборе Biotage® Isolera Prime.

[0134] Протонный ЯМР: ^1H ЯМР спектры регистрировали на ЯМР приборе 400 МГц Varian 400МГц Unity Inova (время экспозиции=3,5 секунды с задержкой в 1 секунду; от 16 до 64 сканов) или ЯМР приборе Avance 400МГц Unity Inova 400 МГц (время экспозиции=3,99 секунды с задержкой в 1 секунду; от 4 до 64 сканов) или ЯМР приборе Avance 300МГц Unity Inova 300 МГц (время экспозиции=5,45 секунды с задержкой в 1 секунду; от 4 до 64 сканов). Если не отмечено иное, все протонные спектры

регистрировали в растворителе ДМСО-*d6* в виде частей на миллион (ч./млн) по отношению к остаточному ДМСО (2,50 ч./млн).

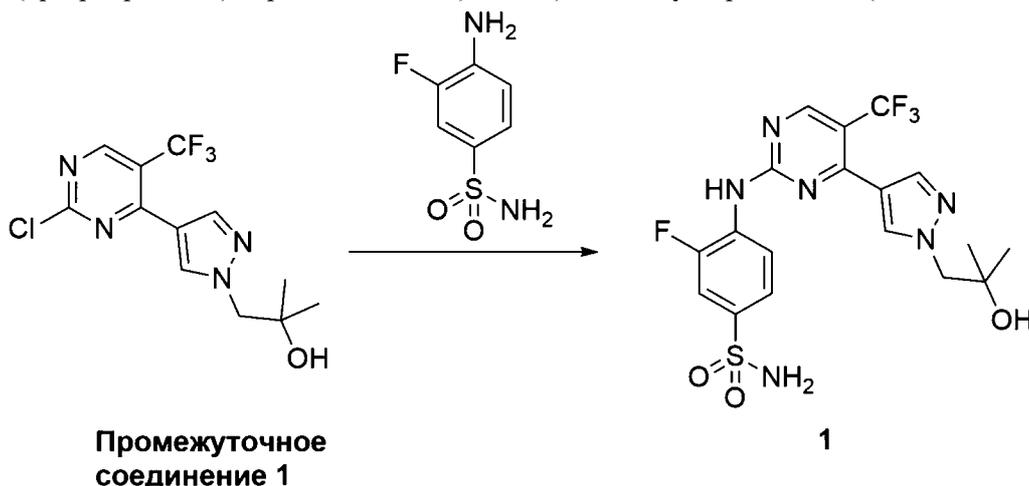
[0135] Пример 1. 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0136] Стадия 1. Синтез 1-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 1)



[0137] Смесь 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (1,0 г, 3,75 ммоль), 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (2,4 г, 11,2 ммоль), Na_2CO_3 (1,18 г, 11,2 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (306 мг, 375 мкмоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании ЕА/РЕ (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ требуется: 320, получено: 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

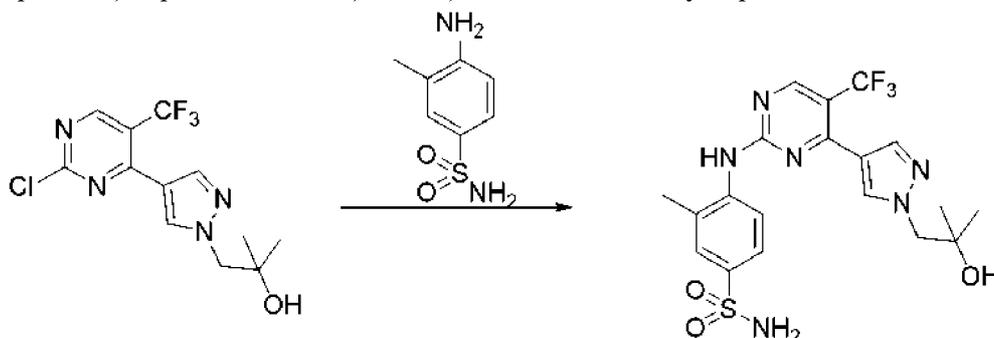
[0138] Стадия 2. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 1)



[0139] К смеси промежуточного соединения 1 (40 мг, 124 мкмоль) и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида (23,5 мг, 124 мкмоль) в IPA (2 мл) добавляли TsOH (21,3 мг, 124 мкмоль), затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (подвижная фаза: А=вода (0,1% NH_4HCO_3), В=ацетонитрил; градиент: В=15%-95% за 18 мин; колонка: Xtimate 10

мкм 150А 21,2×250 мм) с получением указанного в заголовке соединения (32,2 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ требуется: 474, получено: 475 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 8,77 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,45 (шир. с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,08 (с, 6H).

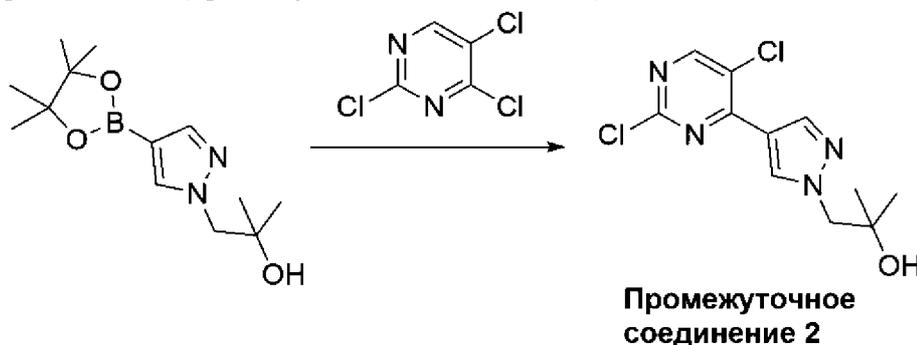
[0140] Пример 2. 4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид



[0141] К смеси промежуточного соединения 1 (140 мг, 436 мкмоль) и 4-амино-3-метилбензолсульфонамида (81,1 мг, 436 мкмоль) в IPA (10 мл) добавляли TsOH (75,0 мг, 436 мкмоль), затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (подвижная фаза: А=вода (0,1% NH_4HCO_3), В=ацетонитрил; градиент: В=15%-95% за 18 мин; колонка: Xtimate 10 мкм 150А 21,2×250 мм) с получением указанного в заголовке соединения (46,3 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{19}H_{21}F_3N_6O_3S$ требуется: 470, получено: 471 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР(400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,68 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 3H), 7,28 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,08 (с, 6H).

[0142] Пример 3. 4-((5-хлор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

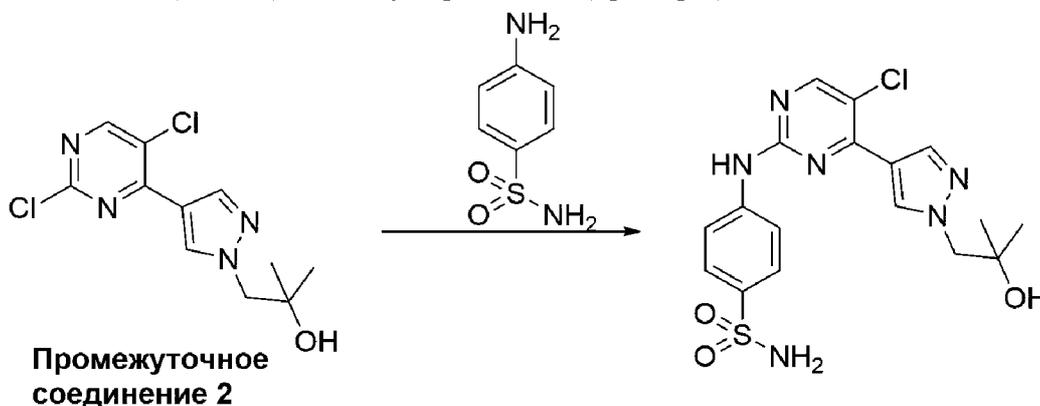
[0143] Стадия 1. Синтез 1-(4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 2)



[0144] Смесь 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (200 мг, 751 мкмоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (137 мг, 751 мкмоль), Na_2CO_3 (279 мг, 2,25 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (61,3 мг, 75,1 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС

показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{11}H_{12}Cl_2N_4O$ требуется: 286, получено: 287 [M+H]⁺.

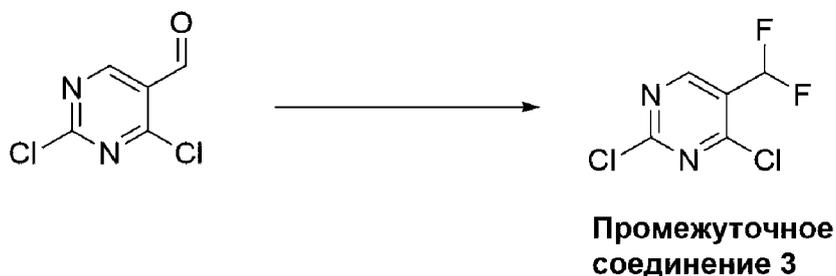
[0145] Стадия 2. Синтез 4-((5-хлор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 3)



[0146] К смеси промежуточного соединения 2 (140 мг, 436 мкмоль) и 4-аминобензолсульфонамида (100 мг, 584 мкмоль) в IPA (5 мл) добавляли TsOH (167 мг, 974 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (25,9 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{19}H_{21}F_3N_6O_3S$ требуется: 422, получено: 423 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 10,16 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,78 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 4,81 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 1,11 (с, 6H).

[0147] Пример 4. 4-((5-(дифторметил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

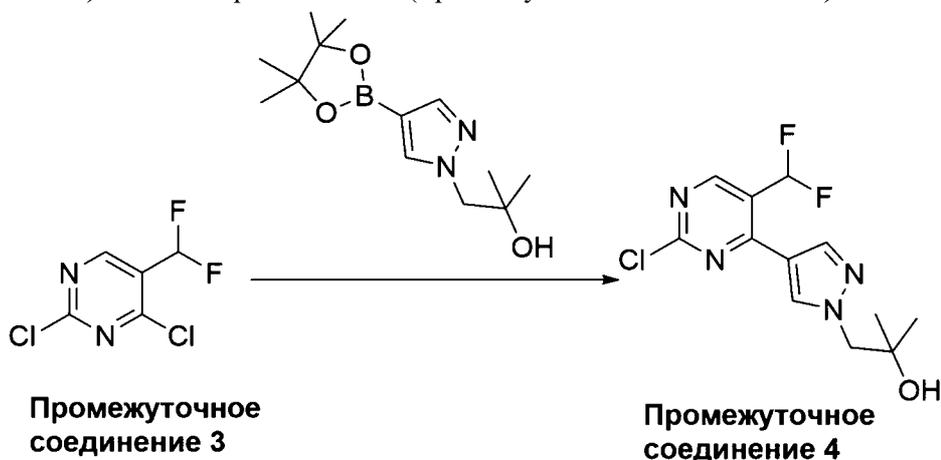
[0148] Стадия 1: Синтез 2,4-дихлор-5-(дифторметил)пиримидина (промежуточное соединение 3)



[0149] К раствору 2,4-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (500 мг, 2,84 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DAST (914 мг, 5,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (20/1) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 8,82 (с, 1H), 6,90

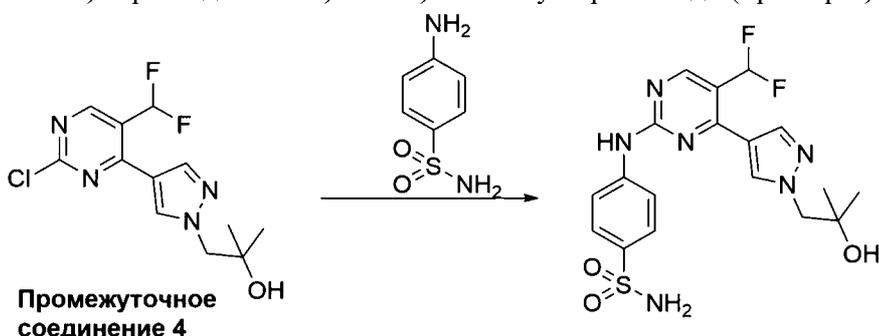
(т, $J=53,6$ Гц, 1H).

[0150] Стадия 2: Синтез 1-(4-(2-хлор-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 4)



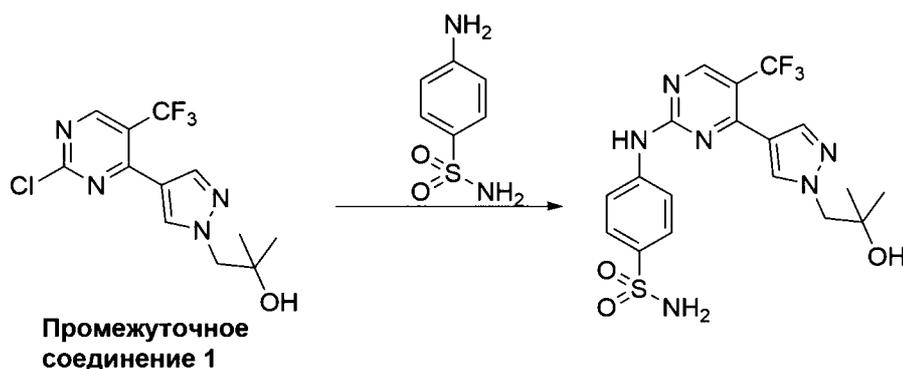
[0151] Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, 200 мг, выход 65%, из 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола и промежуточного соединения 3 на основании подобной процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{12}H_{13}ClF_2N_4O$ требуется: 302, получено: 303 $[M+H]^+$.

[0152] Стадия 3. Синтез 4-((5-(дифторметил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 4)



[0153] К смеси промежуточного соединения 4 (200 мг, 0,66 ммоль) и 4-аминобензолсульфонамида (114 мг, 0,66 ммоль) в IPA (3 мл) добавляли TsOH (114 мг, 0,66 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при $90^{\circ}C$ в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (83,6 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{20}F_2N_6O_3S$ требуется: 438, получено: 439 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,38 (ушир. с., 1H), 8,72 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=54,4$ Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 1,11 (с, 6H).

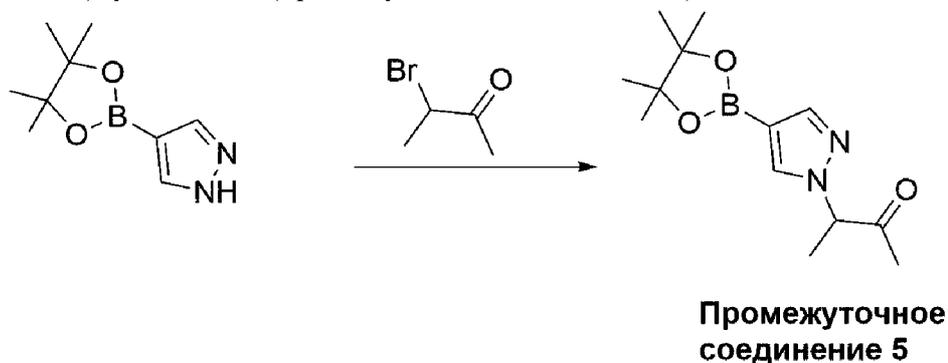
[0154] Пример 5. 4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



[0155] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 19,2 мг, выход 45%, из промежуточного соединения 1 и 4-аминобензолсульфонамида на основании подобной процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{18}H_{19}F_3N_6O_3S$ требуется: 456, получено: 457 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,55 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,21 (шир. с, 2H), 4,83 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 1,10 (с, 6H).

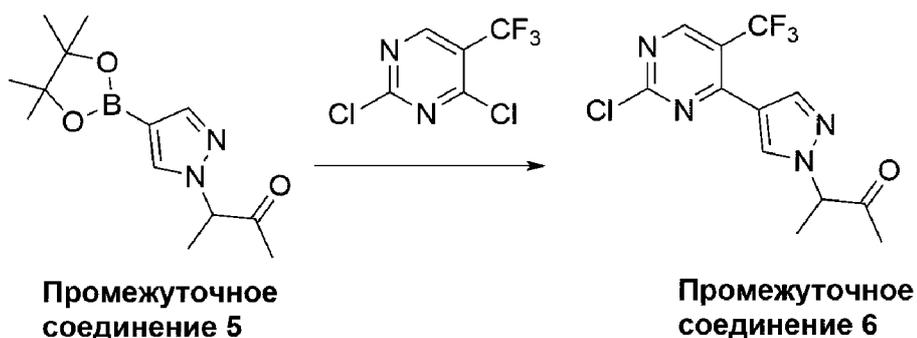
[0156] Пример 6. (S)-3-фтор-4-((4-(1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или (R)-3-фтор-4-((4-(1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид.

[0157] Стадия 1. Синтез 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-она (промежуточное соединение 5)



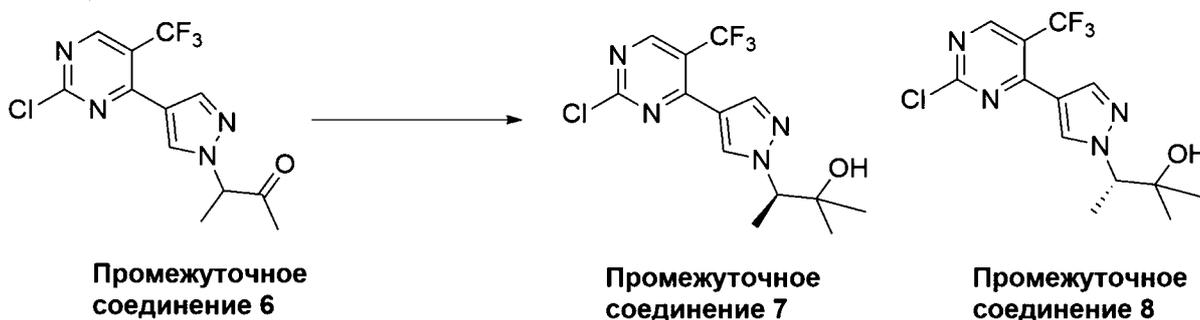
[0158] Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (4,00 г, 20,6 ммоль) и NaH (60%, 880 мг, 22,7 ммоль) в сухом DMF (200 мл) перемешивали при от 0°C до к. т. в течение 20 мин. Добавляли 3-бромбутан-2-он (3,76 г, 24,90 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду и EA. Водный слой экстрагировали с помощью EA и объединенные слои EA промывали водой и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE=1/3 с получением указанного продукта в виде масла (4,80 г, выход 88%). МС (ИЭР+) $C_{13}H_{21}BN_2O_3$ требуется: 264, получено: 265 $[M+H]^+$.

[0159] Стадия 2. Синтез 3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-она (промежуточное соединение 6)



[0160] В атмосфере N_2 смесь 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (2,05 г, 9,45 ммоль), промежуточного соединения 5 (1,25 г, 4,72 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (192 мг, 0,24 ммоль) и Na_2CO_3 (751 мг, 7,09 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (7,5 мл) нагревали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Ее концентрировали в вакууме и водный остаток экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные слои ЕА концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании ЕА/РЕ=1/1 с получением указанного продукта в виде масла (200 мг, выход 13%). МС (ИЭР+) $C_{12}H_{10}ClF_3N_4O$ требуется: 318, получено: 319 $[M+H]^+$.

[0161] Стадия 3. Синтез (R)-3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола и (S)-3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола (промежуточное соединение 7 и промежуточное соединение 8)

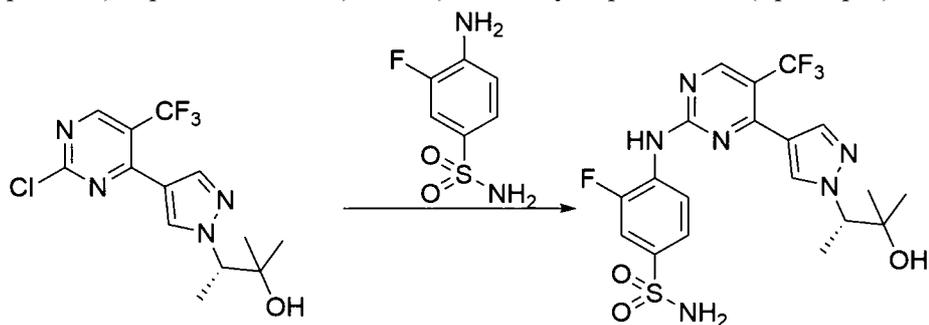


[0162] При $0^\circ C$ к смеси промежуточного соединения 6 (800 мг, 2,51 ммоль) в THF (5 мл) добавляли $MeMgBr$ (3 M, 2 мл, 6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при от $0^\circ C$ до к. т. в течение 2 ч. Насыщенный водный NH_4Cl добавляли при $0^\circ C$ и полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные слои ЕА концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании ЕА/РЕ=2/1 с получением 3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола. МС (ИЭР+) $C_{13}H_{14}ClF_3N_4O$ требуется: 334, получено: 335 $[M+H]^+$. Этот рацемический продукт отделяли с помощью хиральной СЖХ, колонка: AD 20*250 мм, 10 мкм (Daicel), температура колонки: $35^\circ C$, подвижная фаза: $CO_2/MeOH$ (0,2% Метанола Аммиака)=60/40, скорость потока: 80 г/мин, с получением пика 1, промежуточное соединение 7, 214 мг, (R)-3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола или (S)-3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-

2-ола.

[0163] Дальнейшее элюирование обеспечивало пик 2, промежуточное соединение 8, 200 мг, в виде белого твердого вещества, (S)-3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола или (R)-3-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола.

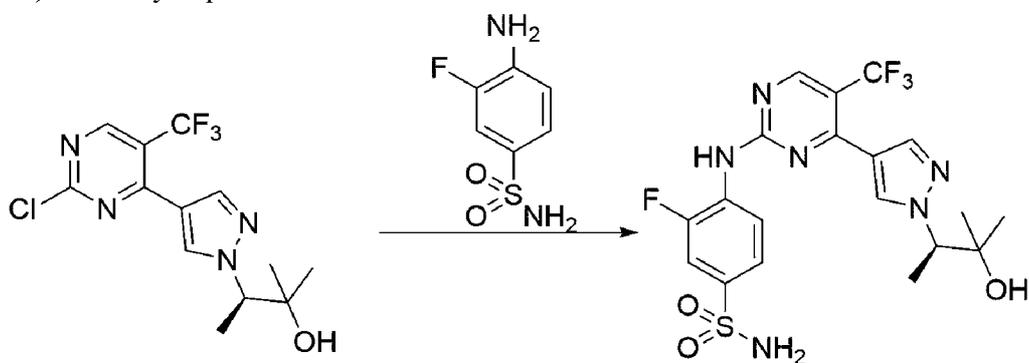
[0164] Стадия 4. Синтез (S)-3-фтор-4-((4-(1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или (R)-3-фтор-4-((4-(1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 6)



Промежуточное соединение 8

[0165] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 80,2 мг, выход 27%, из промежуточного соединения 8 и 4-амино-3-фторбензол-1-сульфонамида на основании подобной процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ требуется: 488, получено: 489 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,34 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,02 (с, 3H).

[0166] Пример 7. (R)-3-фтор-4-((4-(1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или (S)-3-фтор-4-((4-(1-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



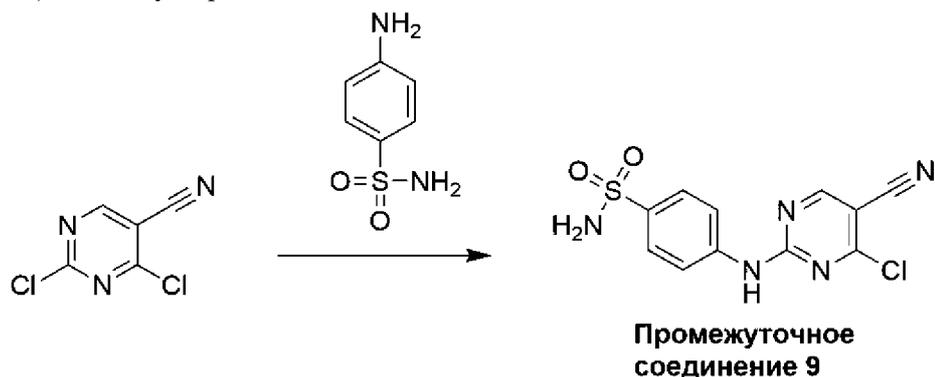
**Промежуточное
соединение 7**

[0167] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 68,2 мг, выход 22%, из промежуточного соединения 7 и 4-амино-3-фторбензол-

1-сульфонамида на основании подобной процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ЭИР+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ требуется: 488, получено: 489 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,34 (к., $J=7,0$ Гц, 1H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,02 (с, 3H).

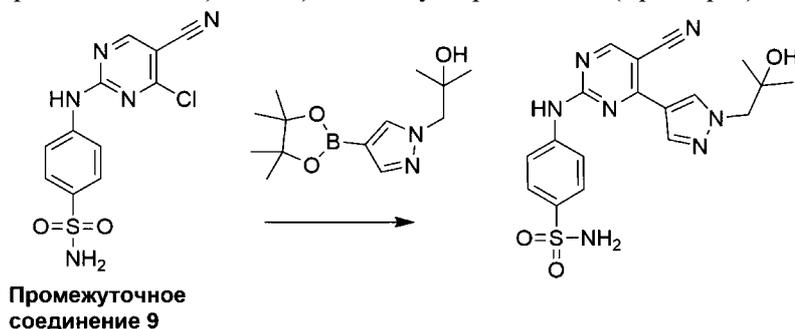
[0168] Пример 8. 4-((5-циано-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0169] Стадия 1. Синтез 4-((4-хлор-5-цианопиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида



[0170] К смеси 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (10,0 г, 57,5 ммоль) и 4-аминобензолсульфонамида (9,90 г, 57,5 ммоль) в IPA (100 мл) одной частью добавляли DIPEA (11,1 г, 86,2 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Объединенный неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (кислое условие) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г) в виде желтого твердого вещества.

[0171] Стадия 2. Синтез 4-((5-циано-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 8)

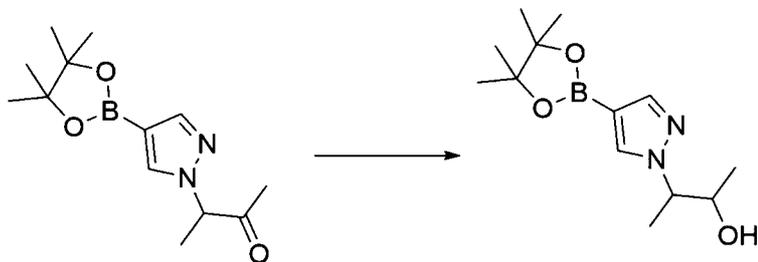


[0172] К смеси промежуточного соединения 9 (74,3 мг, 0,240 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (95,7 мг, 0,360 ммоль), Cs_2CO_3 (312 мг, 0,960 ммоль), H_2O (0,5 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (12,0 мкмоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (кислые условия) с

получением указанного в заголовке соединения (36,8 мг, 37%). МС (ЭИР+) $C_{18}H_{19}N_7O_3S$ требуется: 413,5, получено: 414,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,59 (с, 1H), 8,85 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,18 (с, 2H), 4,77 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 1,05 (с, 6H).

[0173] Пример 9. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида

[0174] Стадия 1. Синтез 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (промежуточное соединение 10)

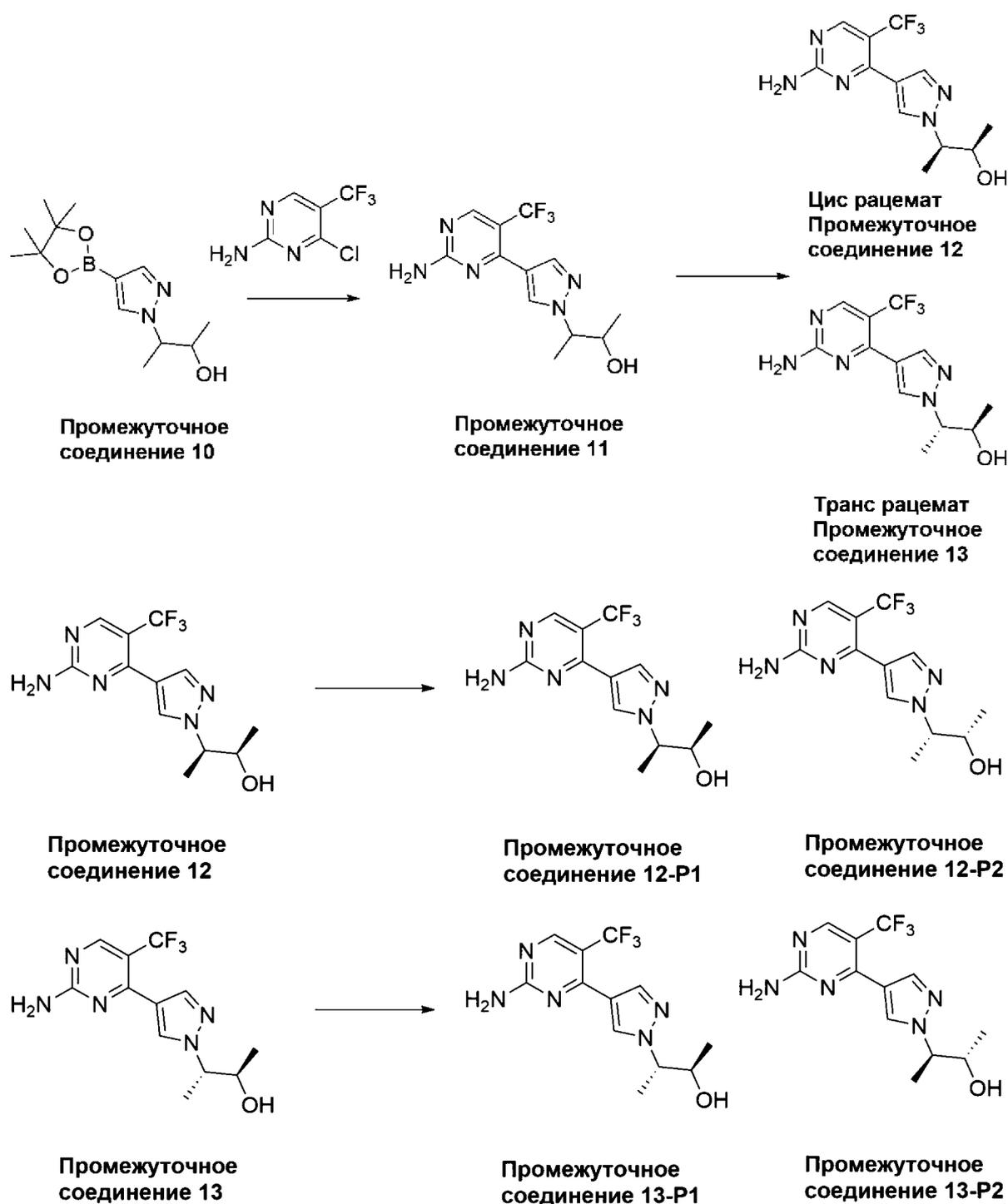


**Промежуточное
соединение 5**

**Промежуточное
соединение 10**

[0175] К раствору промежуточного соединения 5 (2 г, 7,57 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (427 мг, 11,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 59%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР+) $C_{13}H_{23}BN_2O_3$ требуется: 266, получено: 267 $[M+H]^+$.

[0176] Стадия 2. Синтез (2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола, (2S,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола, (2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола и (2S,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (промежуточные соединения 12-P1, 12-P2, 13-P1 и 13-P2)



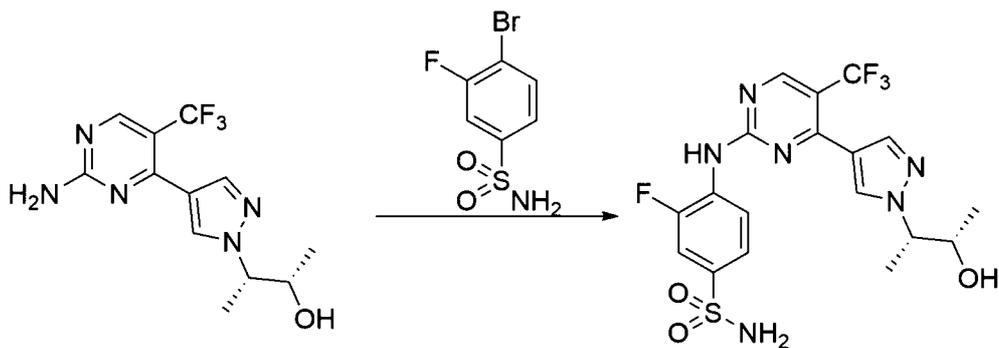
[0177] Смесь промежуточного соединения 10 (1 г, 3,75 ммоль), 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (740 мг, 3,75 ммоль), Na_2CO_3 (1,09 г, 11,2 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (275 мг, 375 мкмоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании ЕА/РЕ (1/1), а затем с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением 3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (800 мг, выход 71%). Этот продукт (800 мг) отделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением пика 1, промежуточное соединение 12, цис-рац-(2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (280 мг) транс-рац-(2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола, и пика 2, промежуточное соединение 13, транс-рац-(2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или цис-рац-(2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (350 мг).

[0178] Промежуточное соединение 12 (280 мг) отделяли с помощью хиральной СЖХ (колонка: IG 20*250 мм, 10 мкм (Daicel); температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% Метанола Аммиака)=80/20; скорость потока: 100 г/мин с получением промежуточного соединения 12-P1 (110 мг), (2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2S,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2S,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола и промежуточного соединения 12-P2 (100 мг), (2S,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2S,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола в виде белого твердого вещества.

[0179] Промежуточное соединение 13 (350 мг) отделяли с помощью хиральной СЖХ (колонка: IG 20*250 мм, 10 мкм (Daicel); температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% Метанола Аммиака)=80/20; скорость потока: 100 г/мин, с получением промежуточного соединения 13-P1 (140 мг), (2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2S,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2S,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола и промежуточного соединения 13-P2 (190 мг), (2S,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2R,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2R,3R)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола или (2S,3S)-3-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола в виде белого твердого вещества. MS (ЭИР+) C₁₂H₁₄F₃N₅O требуется: 301, получено: 302 [M+H]⁺.

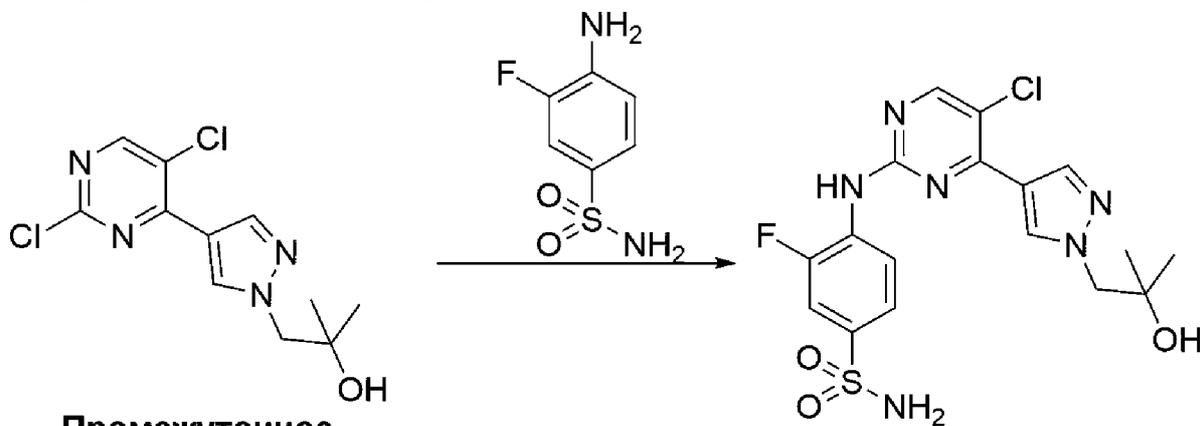
[0180] Стадия 3. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 9)



**Промежуточное
соединение 12-P2**

[0181] Смесь промежуточного соединения 12-P2 (100 мг, 331 мкмоль), 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида (84,0 мг, 331 мкмоль), ацетата калия (97,4 мг, 993 мкмоль) и BrettPhos Pd G4 (50,8 мг, 33,1 мкмоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (5/1), а затем с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного продукта (29,6 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₁₈H₁₈F₄N₆O₃S требуется: 474, получено: 475 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 1,46 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,0 Гц, 3H).

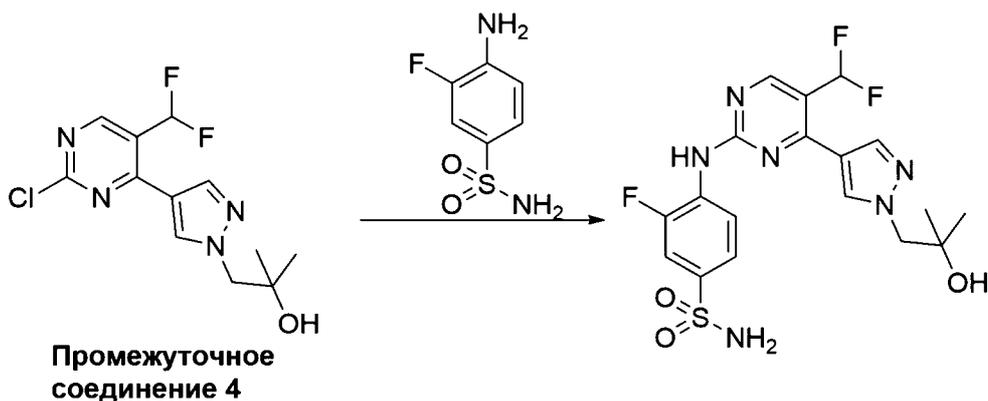
[0182] Пример 10. 4-((5-хлор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамид



**Промежуточное
соединение 2**

[0183] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 23,6 мг, выход 8%, из промежуточного соединения 2 и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) C₁₇H₁₈ClFN₆O₃S требуется: 440, получено: 441 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 9,63 (шир. с, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,98 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,41 (шир. с, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 1,10 (с, 6H).

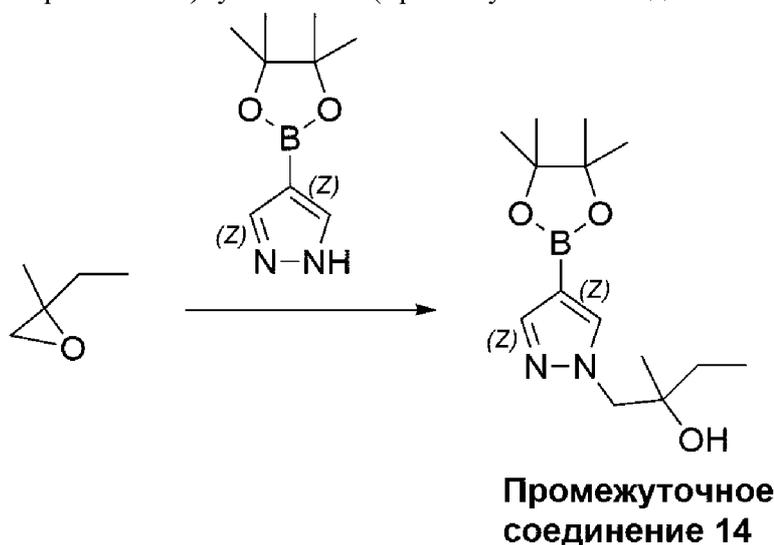
[0184] Пример 11. 4-((5-(дифторметил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамид



[0185] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 156,8 мг, выход 19%, из промежуточного соединения 4 и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{18}H_{19}F_3N_6O_3S$ требуется: 456, получено: 457 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч./млн 9,84 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,98 (с, 1H), 7,68-7,65 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,22 (т, 1H, $J=53,6$ Гц), 4,79 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,09 (с, 6H).

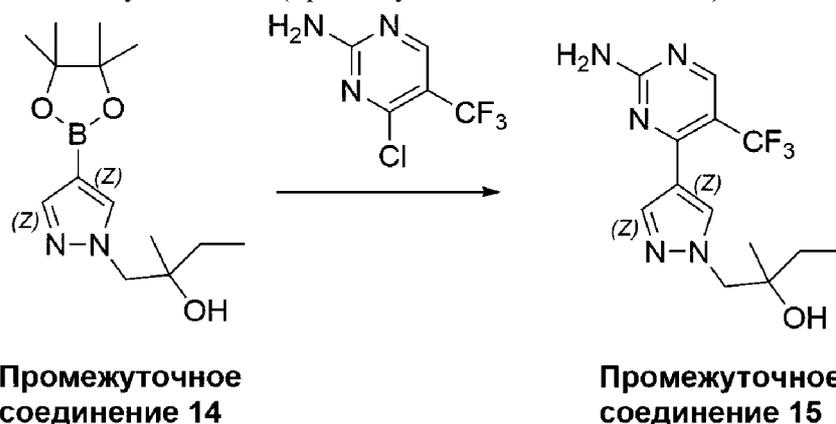
[0186] Пример 12. (R)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или (S)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0187] Стадия 1. Синтез 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (промежуточное соединение 14)



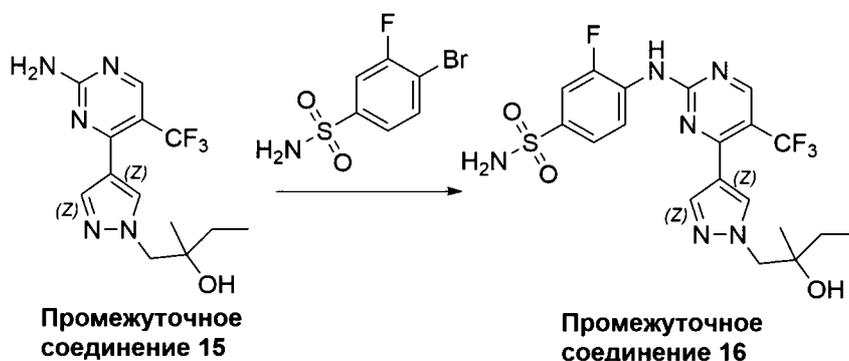
[0188] Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (400 мг, 2,05 ммоль), 2-этил-2-метилоксирана (220 мг, 2,05 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,02 г, 6,16 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали до $120^\circ C$ под микроволновым облучением в течение 30 мин. ЖХМС показала ~75% продукта, полученную реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ЭИР+) $C_{14}H_{25}BN_2O_3$ требуется: 280, получено: 281 $[M+H]^+$.

[0189] Стадия 2. Синтез 1-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола (промежуточное соединение 15)



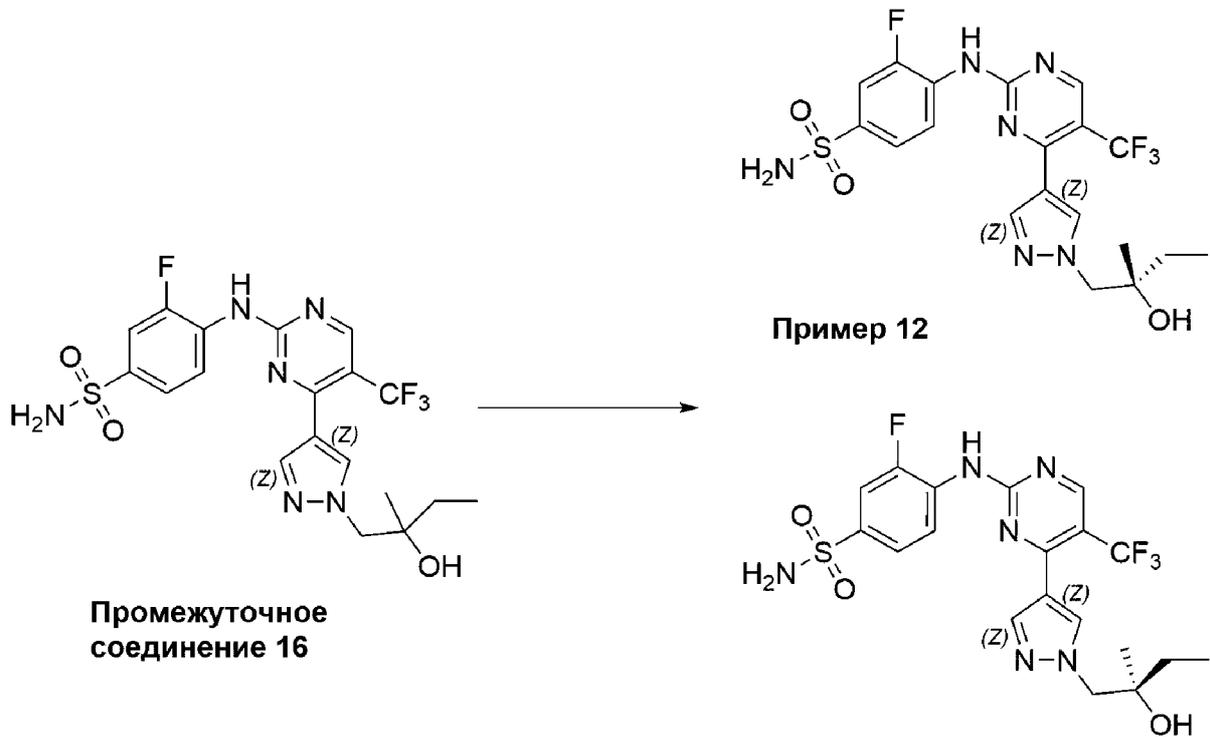
[0190] К реакционной смеси стадии 1 (промежуточное соединение 14) добавляли 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (404 мг, 2,05 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃, диоксан (3 мл) и H₂O (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании MeOH/DCM (1/20) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) C₁₃H₁₆F₃N₅O требуется: 315, получено: 316[M+H]⁺.

[0191] Стадия 3. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (промежуточное соединение 16)



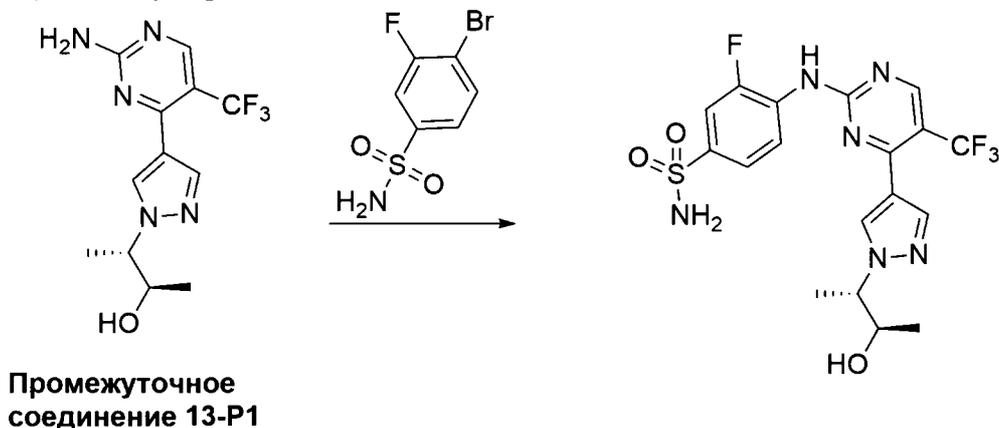
[0192] Смесь промежуточного соединения 15 (250 мг, 0,79 ммоль), 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида (201 мг, 792 мкмоль), ацетата калия (232 мг, 2,37 ммоль) и BrettPhos Pd G4 в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании MeOH/DCM (1/10), а затем с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного продукта (180 мг).

[0193] Стадия 4. Синтез (R)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида или (S)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 12)



[0194] Промежуточное соединение 16 (180 мг) отделяли с помощью хиральной СЖХ (колонка: AD-H 20*250 мм, 10 мкм (Daicel); температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂/IPA (1% Метанола Аммиака)=80/20; скорость потока: 80 г/мин с получением пика 1, пример 12 (73,2 мг, выход 19%). МС (ЭИР+) C₁₉H₂₀F₄N₆O₃S требуется: 488, получено: 489 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 10,11 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,34 (к., 2H, *J*=7,6 Гц), 1,00 (с, 3H), 0,87 (т, 3H, *J*=7,6 Гц).

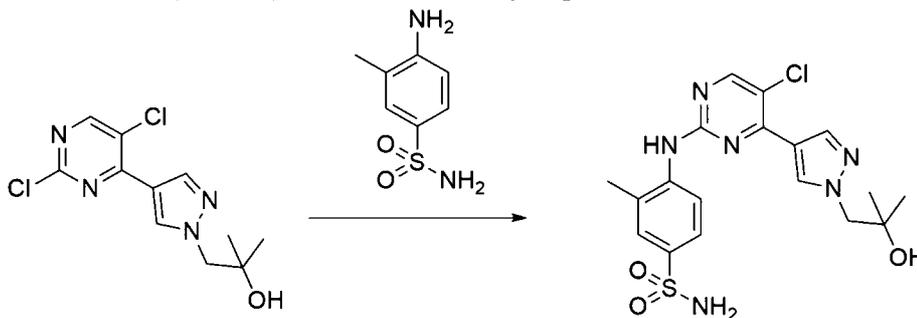
[0195] Пример 13. 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



[0196] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого

вещества, 72 мг, выход 32%, из промежуточного соединения 13-P1 и 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 9, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ требуется: 474, получено: 475 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 1,42 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,90 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

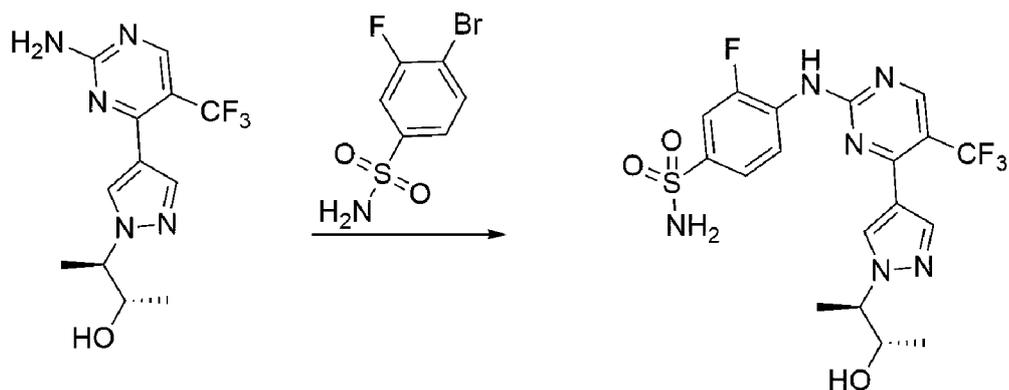
[0197] Пример 14. 4-((5-хлор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид



**Промежуточное
соединение 2**

[0198] Смесь 4-амино-3-метилбензол-1-сульфонамида (30 мг, 161 мкмоль) и промежуточного соединения 2 (50,8 мг, 177 мкмоль) в IPA (6 мл) и TsOH (55,4 мг, 322 мкмоль) перемешивали при 120°C в течение двух дней. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{21}ClN_6O_3S$ требуется: 436, получено: 437 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,11 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,23 (ушир. с., 2H), 4,80 (ушир. с., 1H), 4,12 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,09 (с, 6H).

[0199] Пример 15: 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

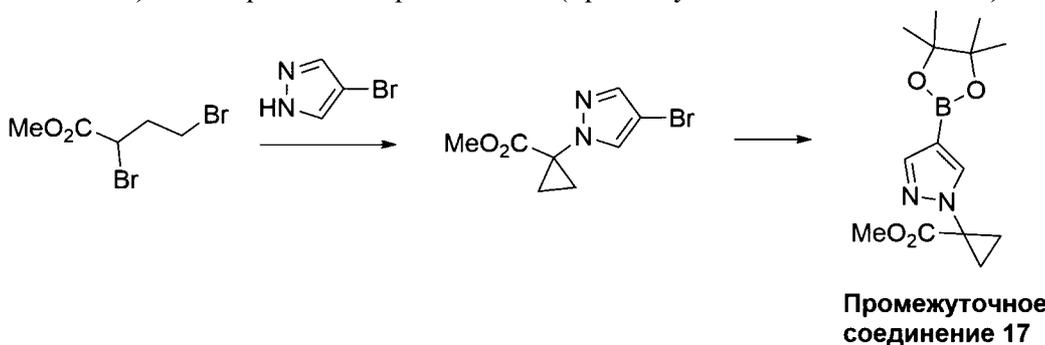


**Промежуточное
соединение 13-P2**

[0200] Указанное в заголовке соединение получали, 96,2 мг, выход 47%, в виде белого твердого вещества из промежуточного соединения 13-P2 и 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 9, стадия 3. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ требуется: 474, получено: 475 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

[0201] Пример 16: 3-фтор-4-((4-(1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0202] Стадия 1. Синтез метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 17)



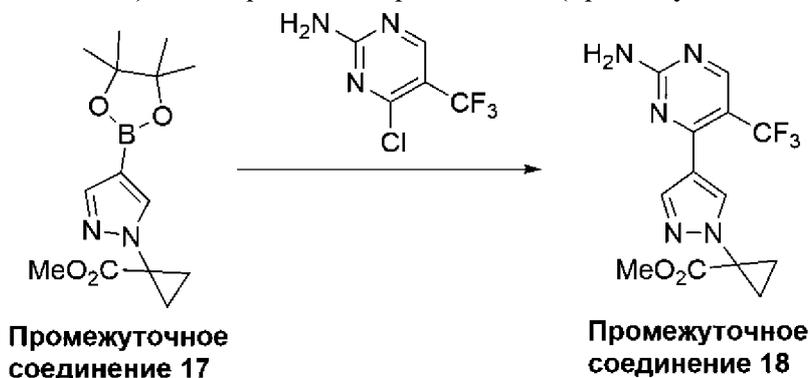
**Промежуточное
соединение 17**

[0203] К раствору 4-бром-1H-пиразола (1 г, 6,80 ммоль) в безводном DMF при 0°C добавляли NaH (326 мг, 13,6 ммоль), а затем метил-2,4-дибромбутаноат (1,94 г, 7,48 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ЕА/РЕ (1/1) с получением метил-1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбоксилата (700 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

[0204] Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,08 г, 4,27 ммоль), метил-1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбоксилата (700 мг, 2,85 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (417 мг, 570 мкмоль) и KOAc (559 мг, 5,7 ммоль) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере N₂. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали

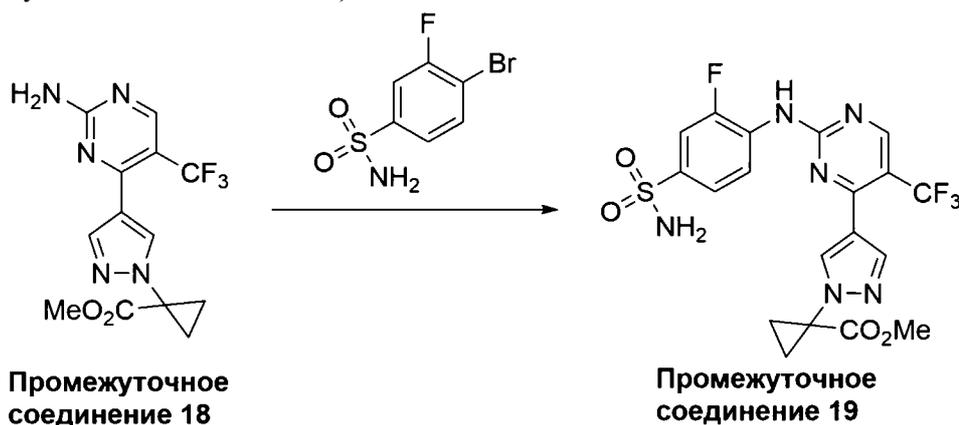
с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{14}H_{21}BN_2O_4$ требуется: 292, получено: 293 $[M+H]^+$.

[0205] Стадия 2. Синтез метил-1-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 18)



[0206] Смесь 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (403 мг, 2,04 ммоль), промежуточного соединения 17 (400 мг, 1,36 ммоль), Na_2CO_3 (288 мг, 2,7 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (199 мг, 272 мкмоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при $80^\circ C$ всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании MeOH/DCM (5%) с получением указанного в заголовке соединения (203 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{13}H_{12}F_3N_5O_2$ требуется: 327, получено: 328 $[M+H]^+$.

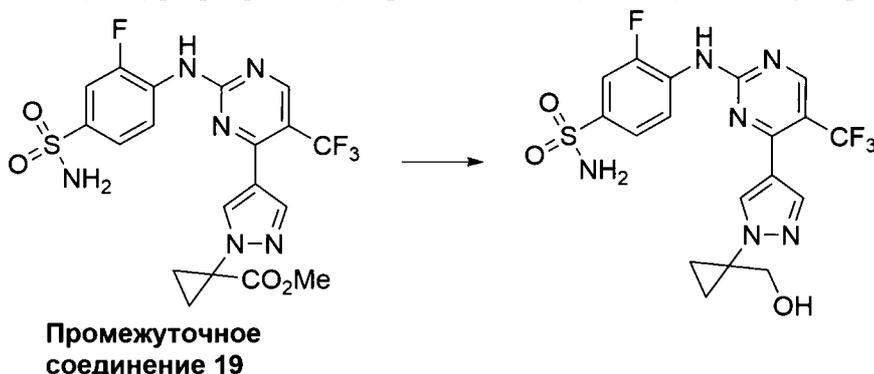
[0207] Стадия 3. Синтез метил-1-(4-(2-((2-фтор-4-сульфамойлфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 19)



[0208] Смесь промежуточного соединения 18 (200 мг, 611 мкмоль), 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида (232 мг, 916 мкмоль), BrettPhos Pd G4 (100 мг) и KOAc (119 мг, 1,22 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при $100^\circ C$ всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании MeOH/DCM (5%) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

МС (ИЭР+) $C_{19}H_{16}F_4N_6O_4S$ требуется: 500, получено: 501 $[M+H]^+$.

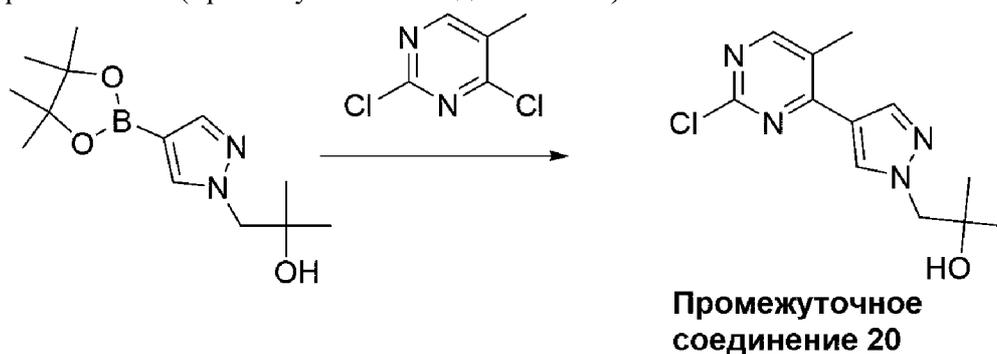
[0209] Стадия 4. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 16)



[0210] К раствору промежуточного соединения 19 (60 мг, 119 мкмоль) в THF/EtOH (объем/объем=1:1, 1 мл) добавляли $LiBH_4$ (25,9 мг, 1,19 ммоль) и смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{16}F_4N_6O_3S$ требуется: 472, получено: 473 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 5,10 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,63 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,24-1,05 (м, 4H).

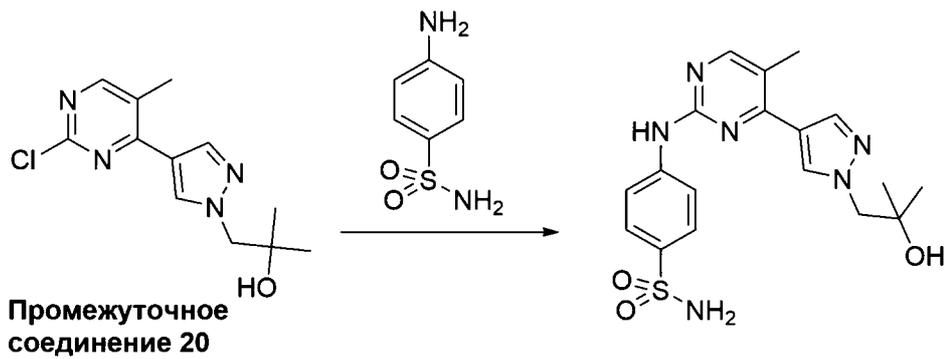
[0211] Пример 17. Синтез 4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида

[0212] Стадия 1. Синтез 1-(4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 20)



[0213] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 170 мг, выход 85%, из 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола и 2,4,5-трихлорпиримидина на основании процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{11}H_{12}Cl_2N_4O$ требуется: 266, получено: 267 $[M+H]^+$.

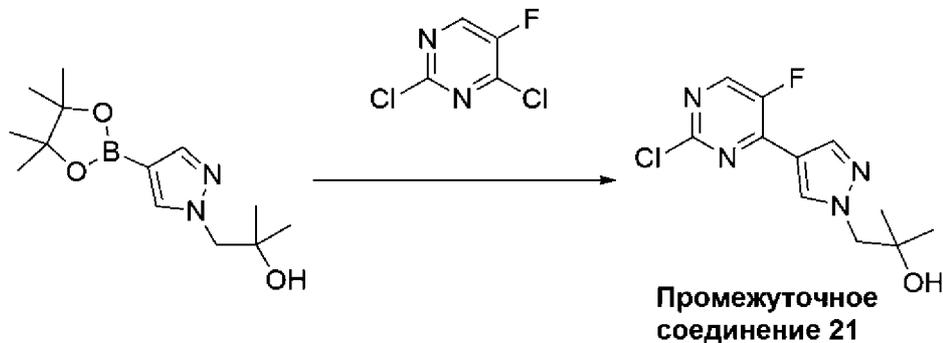
[0214] Стадия 2. Синтез 4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 17)



[0215] К смеси промежуточного соединения 20 (160 мг, 599 мкмоль) и 4-аминобензолсульфонамида (123 мг, 718 мкмоль) в IPA (5 мл) добавляли TsOH (204 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (76,3 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{22}N_6O_3S$ требуется: 402, получено: 403 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч./млн 9,85(с, 1H), 8,37(с, 1H), 8,34(с, 1H), 8,10(с, 1H), 7,96(д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54(д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,16(с, 2H), 4,81(с, 1H), 4,14(с, 2H), 2,34(с, 3H), 11(с, 6H).

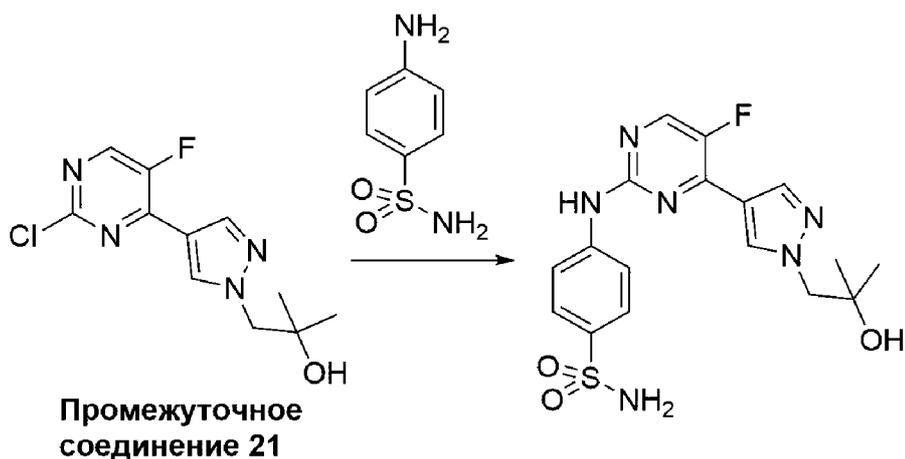
[0216] Пример 18. 4-((5-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0217] Стадия 1. Синтез 1-(4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 21)



[0218] Указанное в заголовке соединение получали, 200 мг, выход 62%, из 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина на основании подобной процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{11}H_{12}Cl_2FN_4O$ требуется: 270, получено: 271 $[M+H]^+$.

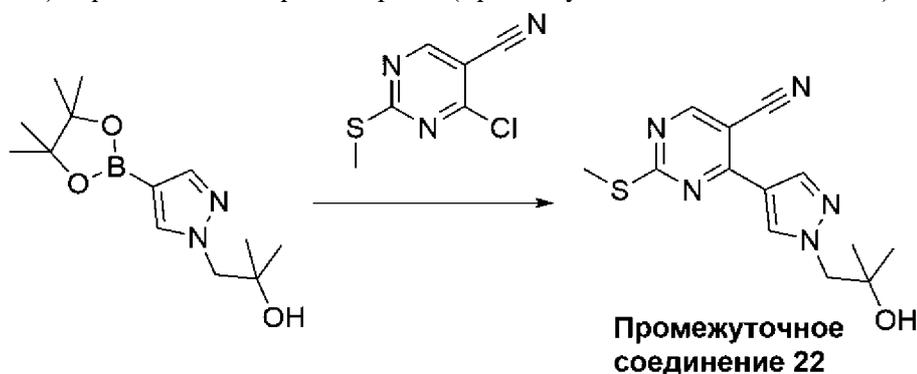
[0219] Стадия 2. 4-((5-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид (пример 18)



[0220] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 15,1 мг, выход 10%, из промежуточного соединения 21 и 4-аминобензолсульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{17}H_{19}FN_6O_3S$ требуется: 406, получено: 407 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,59 (с, 1H, $J=2,8$ Гц), 8,39 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 1,10 (с, 6H).

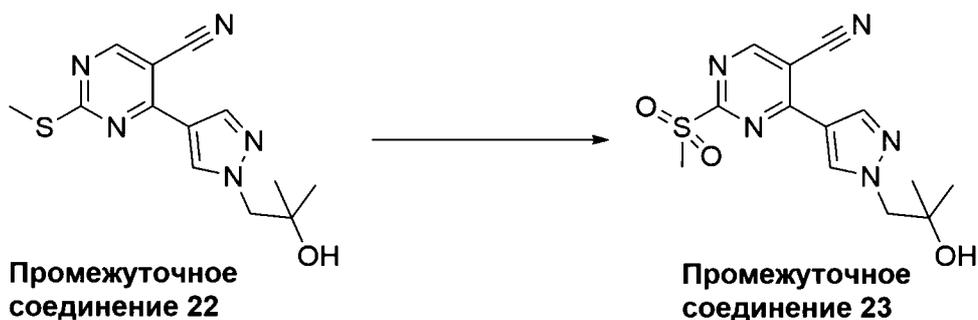
[0221] Пример 19. 4-((5-циано-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамид

[0222] Стадия 1. Синтез 4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбонитрила (промежуточное соединение 22)



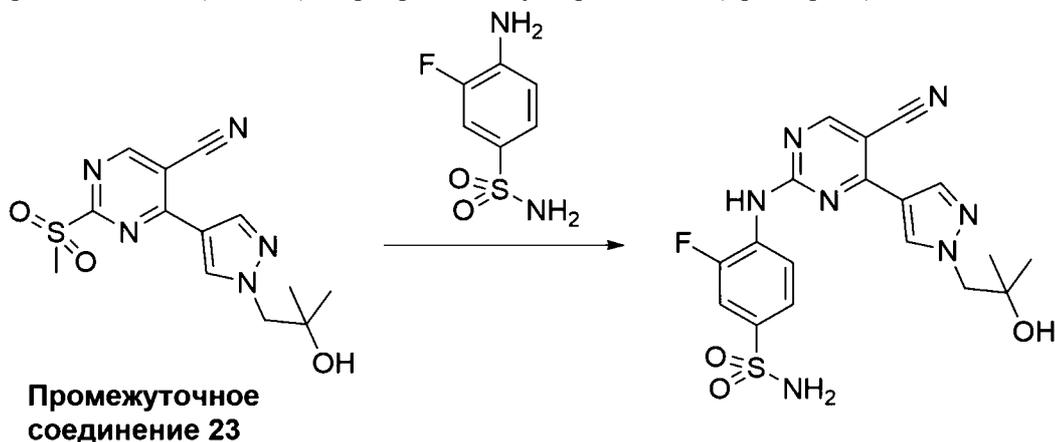
[0223] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 400 мг, выход 85%, из 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола и 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбонитрила на основании подобной процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{13}H_{15}N_5OS$ требуется: 289, получено: 290 $[M+H]^+$.

[0224] Стадия 2. Синтез 4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрила (промежуточное соединение 23)



[0225] К смеси промежуточного соединения 22 (400 мг, 1,38 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли *m*-CPBA (477 мг, 2,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (5/1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. MS (ЭИР+) C₁₃H₁₅N₅O₃S требуется: 321, получено: 322 [M+H]⁺.

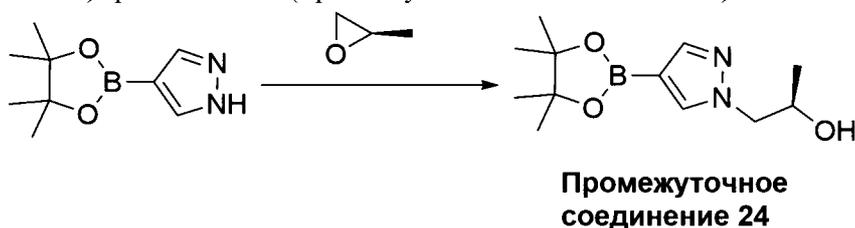
[0226] Стадия 3. Синтез 4-((5-циано-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамида (пример 19)



[0227] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 23,6 мг, выход 22%, из промежуточного соединения 23 и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида на основании подобной процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. MS (ИЭР+) C₁₈H₁₈FN₇O₃S требуется: 431, получено: 432 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 9,96 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,71-7,67 (м, 2H), 7,47 (с, 2H), 4,84 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 1,09 (с, 6H).

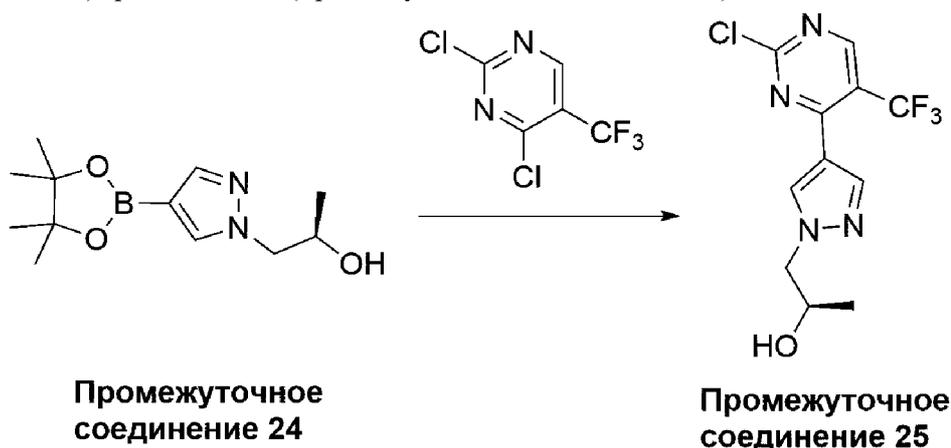
[0228] Пример 20. (R)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0229] Стадия 1. Синтез (R)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 24)



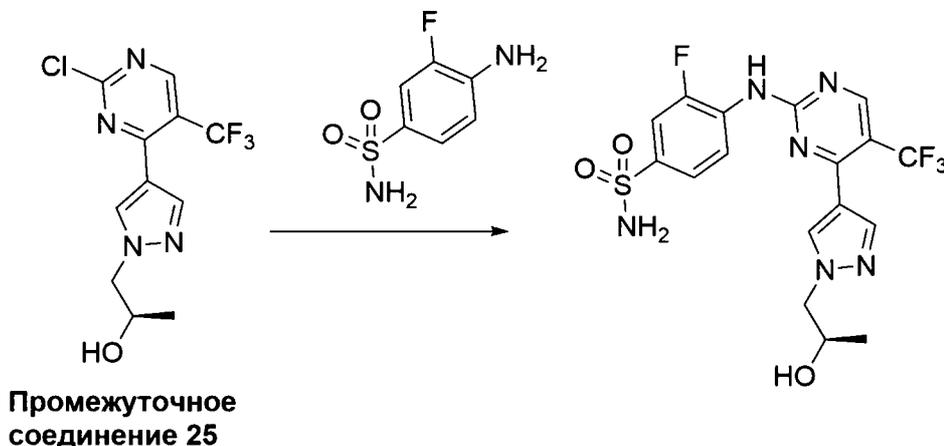
[0230] Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,0 г, 5,15 ммоль), (2R)-2-метилоксирана (448 мг, 7,72 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,01 г, 15,4 ммоль) в ACN (15 мл) перемешивали при 80°C всю ночь в атмосфере N₂. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₁₂H₂₁BN₂O₃ требуется: 252, получено: 253 [M+H]⁺.

[0231] Стадия 2. Синтез (2R)-1-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 25)



[0232] Смесь промежуточного соединения 24 (500 мг, 1,98 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (642 мг, 2,96 ммоль) Pd(dppf)Cl₂ (72,6 мг, 99,0 мкмоль) и карбоната калия (409 мг, 2,96 ммоль) в диоксане (6 мл) и H₂O (1,5 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N₂. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) C₁₁H₁₀ClF₃N₄O требуется: 306, получено: 307 [M+H]⁺.

[0233] Стадия 3. Синтез (R)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 20)

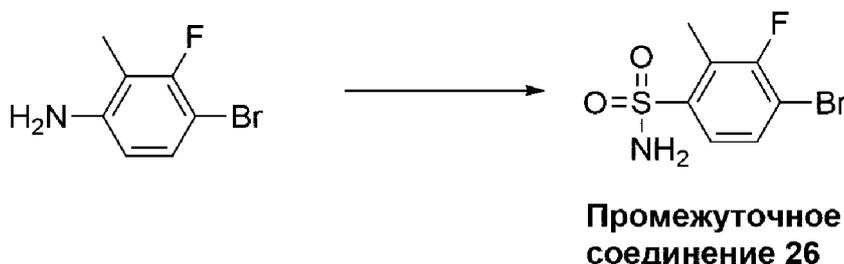


[0234] К смеси промежуточного соединения 25 (150 мг, 489 мкмоль) и 4-амино-3-

фторбензол-1-сульфонамида (111 мг, 586 мкмоль) в IPA (8 мл) добавляли TsOH (84,2 мг, 498 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (кислые условия) с получением указанного в заголовке соединения (21,8 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{17}H_{16}F_4N_6O_3S$ требуется: 460, получено: 461 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,08 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 4,98 (с, 1H), 4,14-4,09 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 1,05 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

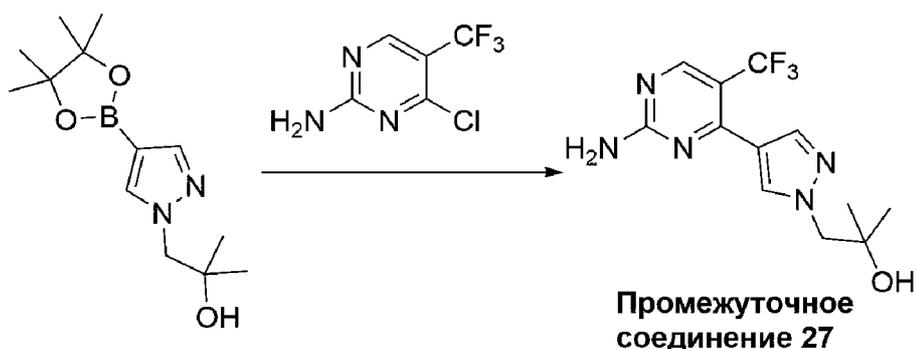
[0235] Пример 21. 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензолсульфонамид

[0236] Стадия 1. Синтез 4-бром-3-фтор-2-метилбензолсульфонамида (промежуточное соединение 26)



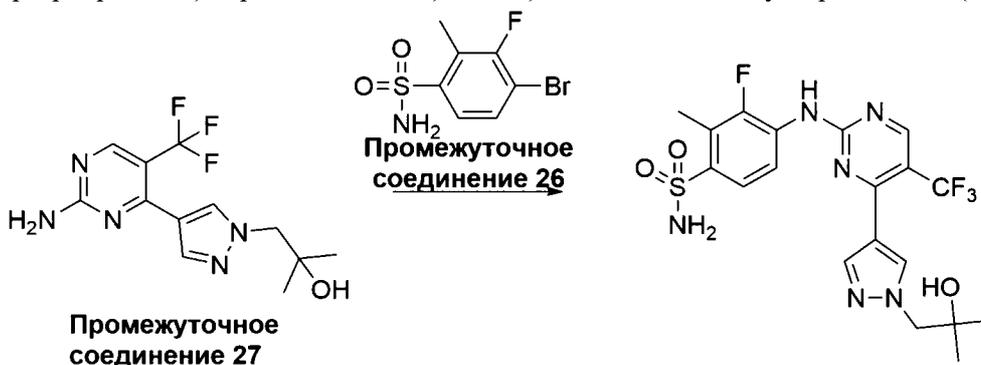
[0237] К смеси 4-бром-3-фтор-2-метиланилина (204 мг, 1,00 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли AcOH (0,6 мл) и конц. HCl (0,7 мл) при 0°C. Медленно добавляли нитрит натрия (82,1 мг, 1,19 ммоль) в воде (0,5 мл). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C SO₂ закачивали в реакционную смесь в течение 1,5 ч при 0-5°C, а затем добавляли CuCl₂ (159 мг, 1,19 ммоль) и SO₂ закачивали в реакционную смесь в течение дополнительного 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, добавляли холодную воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток растворяли в DCM, а затем медленно добавляли в холодный раствор NH₃/MeOH. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь разводили DCM, промывали водой и концентрировали. Затем добавляли EA/PE=1:5 и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением указанного продукта (120 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_7H_7BrFNO_2S$ требуется: 267, получено: 268 $[M+H]^+$.

[0238] Стадия 2. Синтез 1-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 27)



[0239] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 1,7 г, выход 74%, из 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола на основании процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{12}H_{14}F_3N_5O$ требуется: 301, получено: 302 $[M+H]^+$.

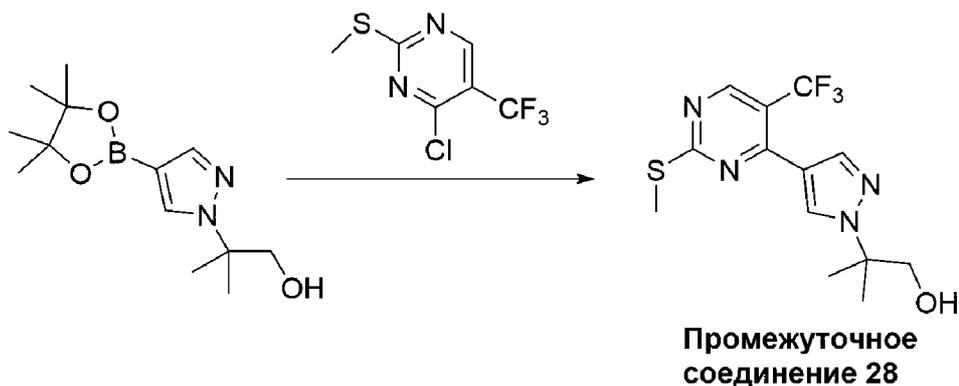
[0240] Стадия 2. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензолсульфонамида (пример 21)



[0241] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 54,8 мг, выход 25%, из 4-бром-3-фтор-2-метилбензол-1-сульфонамида и 1-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола на основании процедуры, описанной в примере 12, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ требуется: 488, получено: 489 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,97 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,49 (с, 2H), 5,60 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,08 (с, 6H).

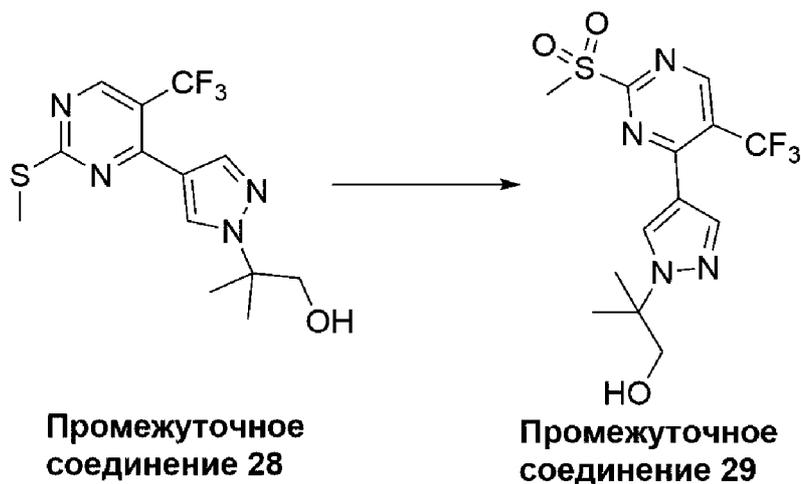
[0242] Пример 22. 3-фтор-4-((4-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0243] Стадия 1. Синтез 2-метил-2-(4-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (промежуточное соединение 28)



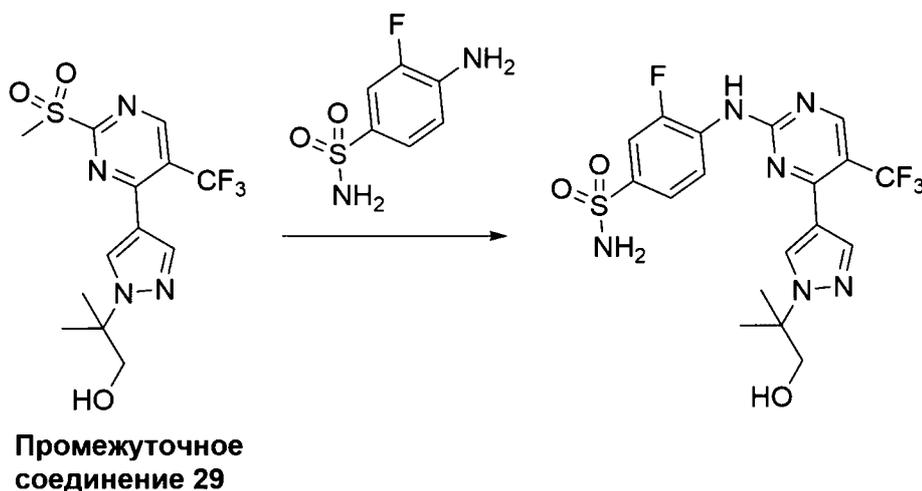
[0244] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 150 мг, выход 48%, из 2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола и 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидина на основании процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{13}H_{15}F_3N_4OS$ требуется: 332, получено: 333 $[M+H]^+$.

[0245] Стадия 2. Синтез 2-метил-2-(4-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (промежуточное соединение 29)



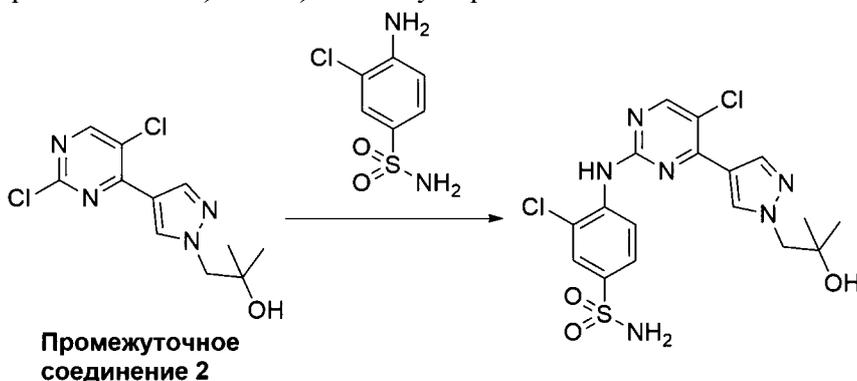
[0246] К смеси промежуточного соединения 28 (150 мг, 451 мкмоль) в DCM (20,0 мл) добавляли m-CPBA (155 мг, 902 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (5/1) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{13}H_{15}F_3N_4O_3S$ требуется: 364, получено: 365 $[M+H]^+$.

[0247] Стадия 3. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 22)



[0248] К смеси промежуточного соединения 29 (90 мг, 247 мкмоль) и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида (51 мг, 271 мкмоль) в IPA (10,0 мл) добавляли TsOH (4 мг, 24 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ требуется: 474, получено: 475 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 5,15 (с, 1H), 3,61 (м, 2H), 1,50 (с, 6H).

[0249] Пример 23. 3-хлор-4-((5-хлор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

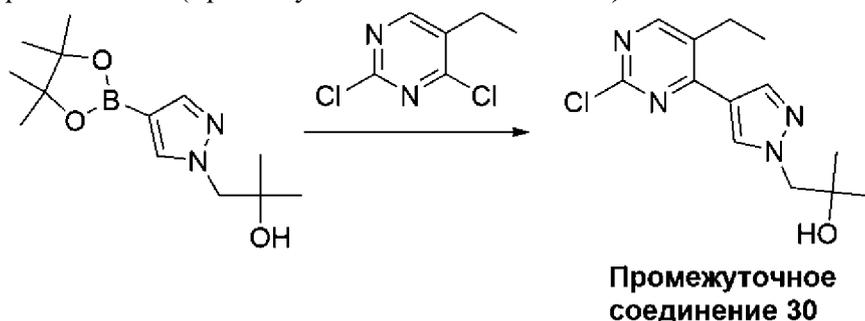


[0250] К смеси 4-амино-3-хлорбензол-1-сульфонамида (70 мг, 338 мкмоль) и промежуточного соединения 2 (97,0 мг, 338 мкмоль) в IPA (6 мл) добавляли TsOH (116 мг, 676 мкмоль), затем смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (18,4 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{17}H_{18}Cl_2N_6O_3S$ требуется: 456, получено: 457 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,16 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 1,09 (с, 6H).

[0251] Пример 24. 4-((5-этил-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-

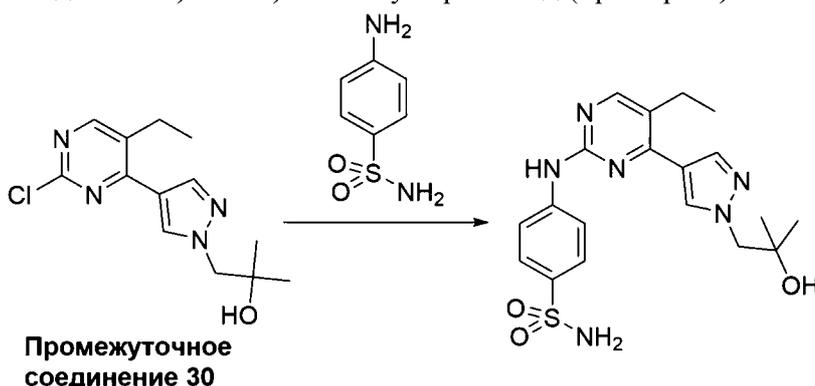
ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0252] Стадия 1. Синтез 1-(4-(2-хлор-5-этилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 30)



[0253] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 163 мг, выход 84%, из 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола и 2,4-дихлор-5-этилпиримидина на основании процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ЭИР+) $C_{13}H_{17}ClN_4O$ требуется: 280, получено: 281 $[M+H]^+$.

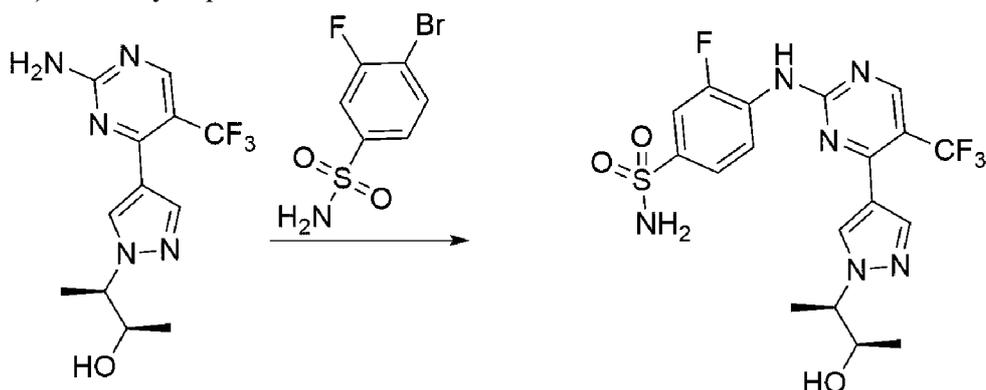
[0254] Стадия 2. 4-((5-этил-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид (пример 24)



[0255] К смеси промежуточного соединения 30 (140 мг, 498 мкмоль) и 4-аминобензолсульфонамида (102 мг, 597 мкмоль) в IPA (5 мл) добавляли TsOH (171 мг, 996 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (74,6 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{19}H_{24}N_6O_3S$ требуется: 416, получено: 417 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,87(с, 1H), 8,39(с, 1H), 8,31(с, 1H), 8,06(с, 1H), 7,96(д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,74(д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,12(с, 2H), 4,81(с, 1H), 4,14(с, 2H), 2,74(д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,22(д, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,11(с, 6H).

[0256] Пример 25. 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2S,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((4-(1-((2R,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-

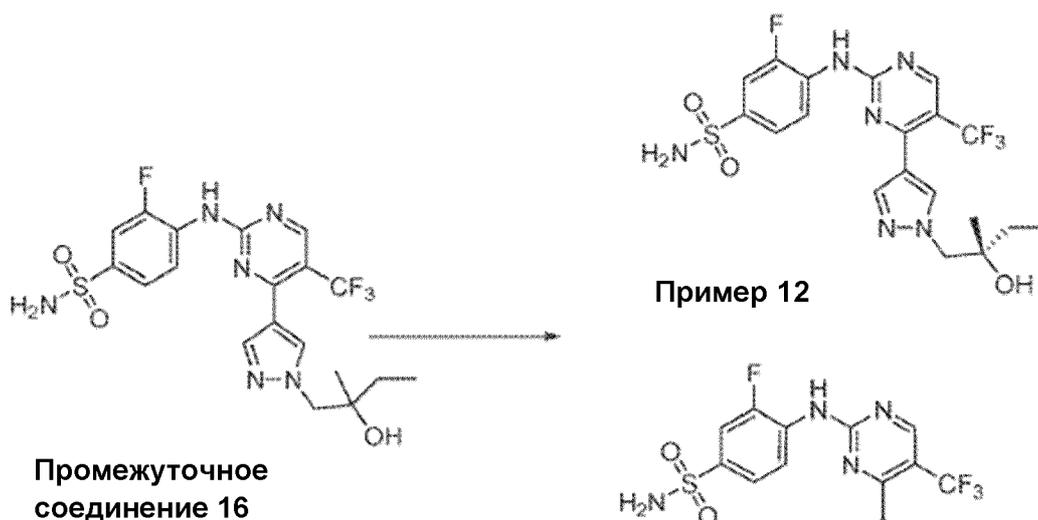
4-((4-(1-((2S,3R)-3-гидроксипутан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



**Промежуточное
соединение 12-P1**

[0257] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 43,5 мг, выход 25%, из промежуточного соединения 12-P1 и 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 9, стадия 3. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ требуется: 474, получено: 475 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,09 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,04 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 1,46 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,90 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

[0258] Пример 26. (S)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или (R)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



**Промежуточное
соединение 16**

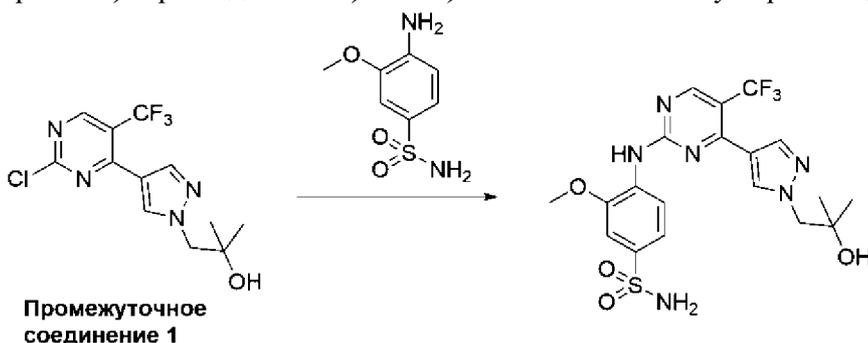
Пример 12

Пример 26

[0259] Промежуточное соединение 16 (180 мг) отделяли с помощью хиральной

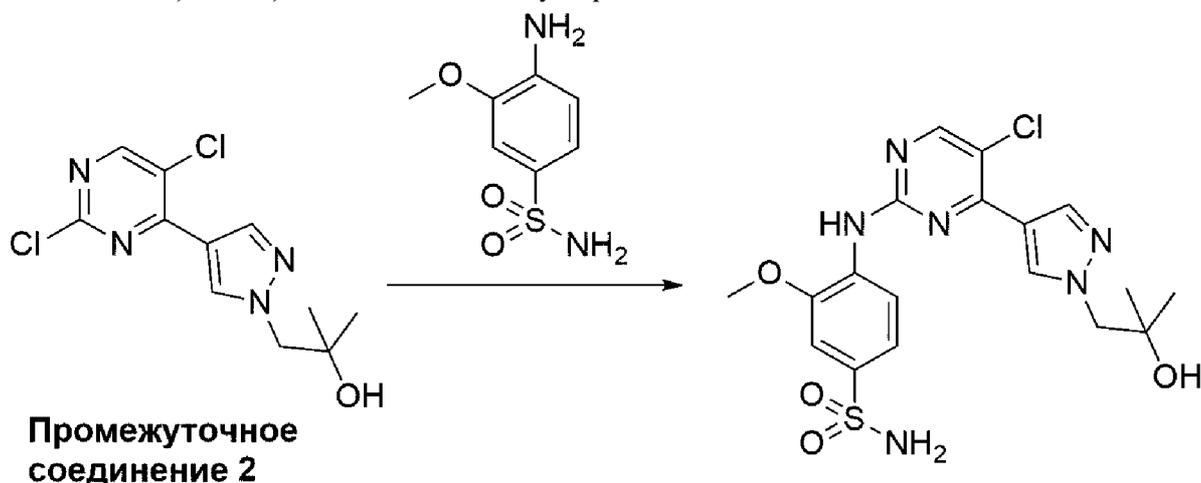
СЖХ (колонка: AD-H 20*250 мм, 10 мкм (Daicel); температура колонки: 35°C; подвижная фаза: CO₂/IPA (1% Метанола Аммиака)=80/20; скорость потока: 80 г/мин с получением пика 1, пример 12 (73.2 мг, выход 19%) и пика 2, пример 26 (70,8 мг, выход 18%). МС (ЭИР+) C₁₉H₂₀F₄N₆O₃S требуется: 488, получено: 489 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,11 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,34 (к., 2H, J=7,6 Гц), 1,00 (с, 3H), 0,87 (т, 3H, J=7,6 Гц).

[0260] Пример 27. 4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксибензолсульфонамид



[0261] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 52,3 мг, выход 34%, из промежуточного соединения 1 и 4-амино-3-метоксибензолсульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) C₁₉H₂₁F₃N₆O₄S требуется: 486, получено: 487 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 9,00 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,30 (с, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,10 (с, 6H).

[0262] Пример 28. 4-((5-хлор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксибензолсульфонамид

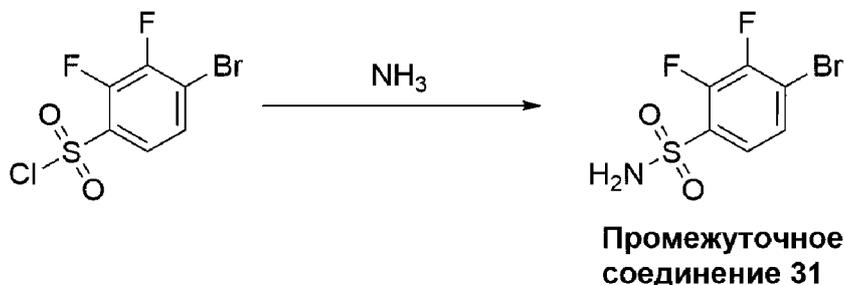


[0263] Смесь 4-амино-3-метоксибензол-1-сульфонамида (100 мг, 494 мкмоль), промежуточного соединения 2 (184 мг, 642 мкмоль) и TsOH (170 мг, 988 мкмоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 дней. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (16,7 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+)

$C_{18}H_{21}ClN_6O_4S$ требуется: 452, получено: 453 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 8,59 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,26 (с, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,11 (с, 6H).

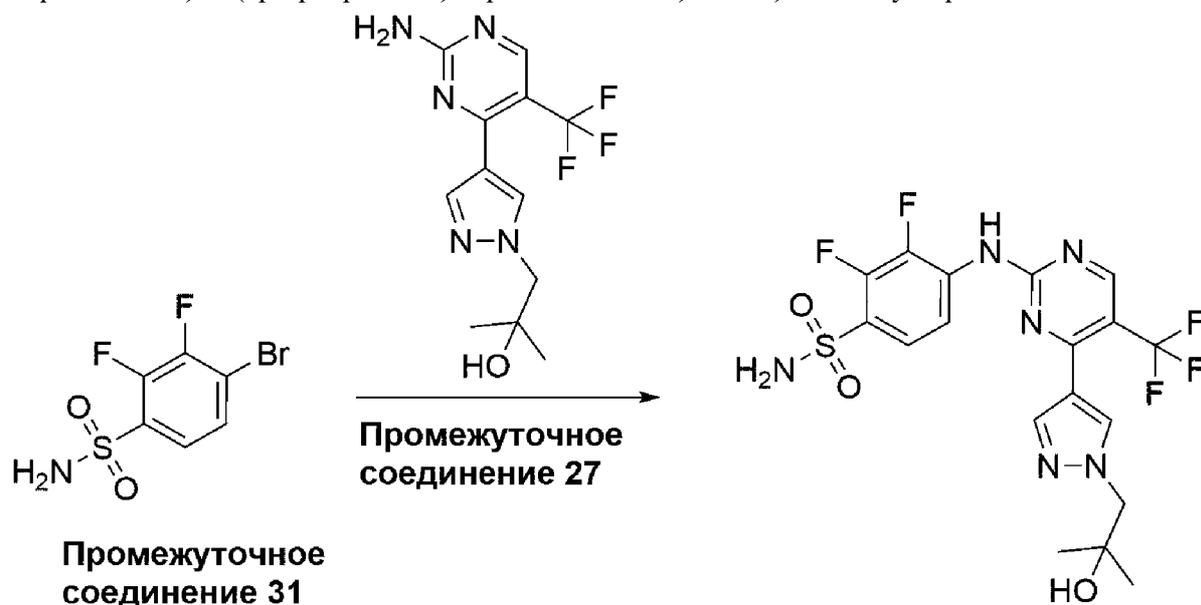
[0264] Пример 29. Синтез 2,3-дифтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида

[0265] Стадия 1. Синтез 4-бром-2,3-дифторбензолсульфонамида (промежуточное соединение 31)



[0266] К раствору NH_3 в диоксане (0,5 М, 5 мл) добавляли 4-бром-2,3-дифторбензол-1-сульфонилхлорид (300 мг, 1,02 ммоль) при $0^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили ЕА и промывали водой и соевым раствором. Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании ЕА/РЕ (1/2) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества.

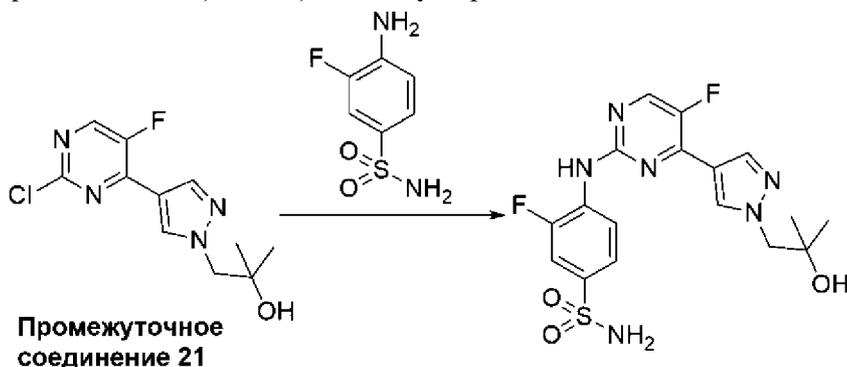
[0267] Стадия 2. Синтез 2,3-дифтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида



[0268] Смесь промежуточного соединения 31 (270 мг, 992 мкмоль), промежуточного соединения 27 (298 мг, 992 мкмоль), BrettPhos Pd G4 (91,3 мг, 99,2 мкмоль) и КОАс (291 мг, 2,97 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 14 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную

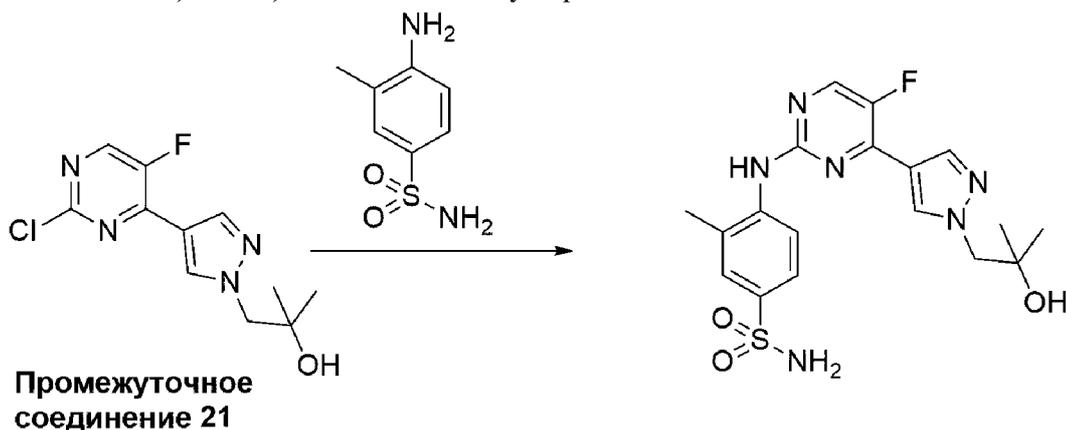
смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{17}F_5N_6O_3S$ требуется: 492, получено: 493 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 8,80 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,08 (с, 6H).

[0269] Пример 30. 3-фтор-4-((5-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



[0270] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 6 мг, выход 5%, из промежуточного соединения 21 и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{17}H_{18}F_2N_6O_3S$ требуется: 424, получено: 425 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,46 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,24 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,38 (с, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 1,10 (с, 6H).

[0271] Пример 31. 4-((5-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид

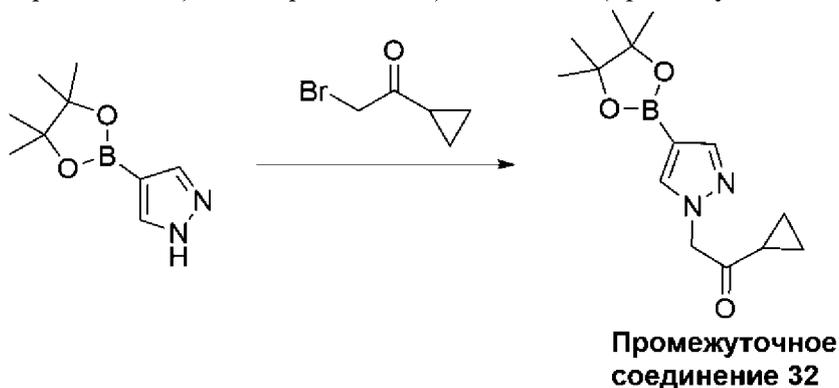


[0272] Смесь промежуточного соединения 21 (80 мг, 296 мкмоль), 4-амино-3-метилбензолсульфонамида (55 мг, 296 мкмоль), КОАс (87 мг, 888 мкмоль), tBuXPhos (12,5 мг, 29,6 мкмоль) и $Pd_2(dba)_3$ (27,1 мг, 29,6 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (45,4 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{18}H_{21}FN_6O_3S$ требуется: 420, получено: 421 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ ч./млн 8,93 (с, 1H), 8,49 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,20 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,10 (с, 6H).

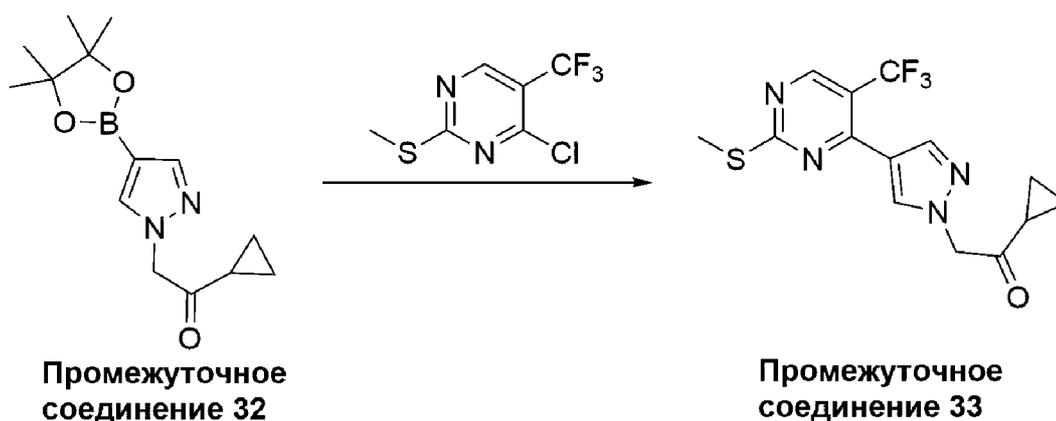
[0273] Пример 32. 4-((4-(1-(2-циклопропил-2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамид

[0274] Стадия 1. Синтез 1-циклопропил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 32)



[0275] К раствору 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она (402 мг, 2,47 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (400 мг, 2,06 ммоль) и K_2CO_3 (840 мг, 6,18 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C всю ночь. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (362 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{14}H_{21}BN_2O_3$ требуется: 276, получено: 277 $[M+H]^+$.

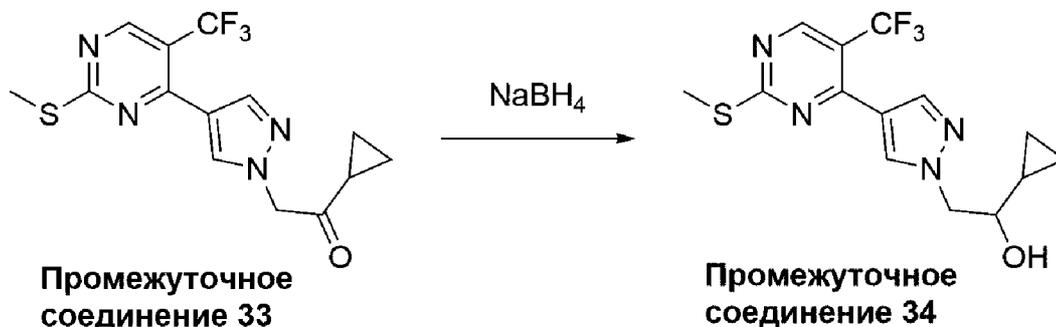
[0276] Стадия 2. Синтез 1-циклопропил-2-(4-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 33)



[0277] Смесь промежуточного соединения 32 (240 мг, 864 мкмоль), 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (187,2 мг, 864 мкмоль), Na_2CO_3 (183 мг, 1,7 ммоль) и $Pd(tBu_3P)_2$ (88,2 мг, 173 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при

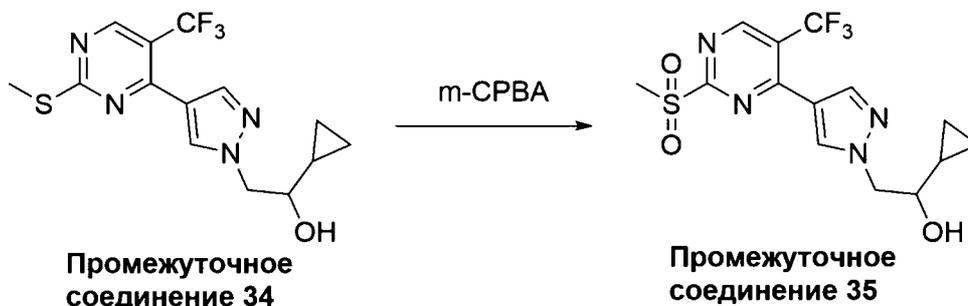
элюировании ЕА/РЕ (1/2) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{14}H_{13}F_3N_4OS$ требуется: 342, получено: 343 $[M+H]^+$.

[0278] Стадия 3. Синтез 1-циклопропил-2-(4-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола (промежуточное соединение 34)



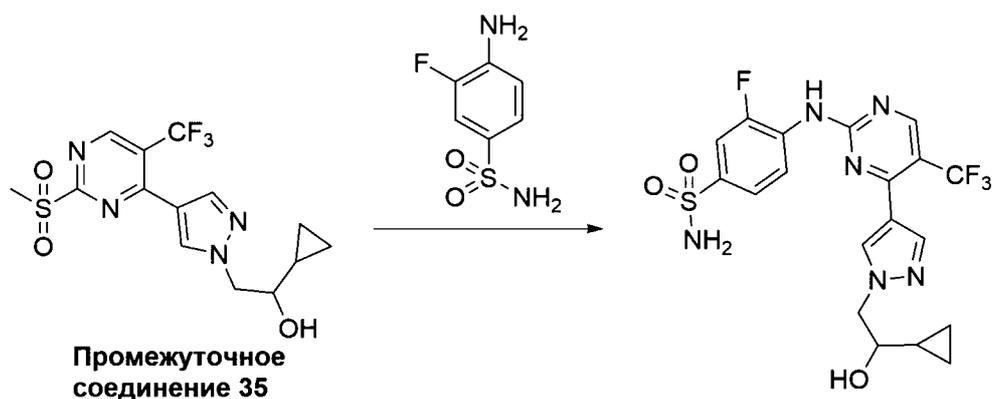
[0279] К раствору промежуточного соединения 33 (200 мг, 584 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (43,8 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании MeOH/DCM (5%) с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{14}H_{15}F_3N_4OS$ требуется: 344, получено: 345.

[0280] Стадия 4. Синтез 1-циклопропил-2-(4-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола (промежуточное соединение 35)



[0281] К раствору промежуточного соединения 34 (90 мг, 261 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли m-CPBA (90 мг, 522 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании ЕА/РЕ (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{14}H_{15}F_3N_4O_3S$ требуется: 376, получено: 377.

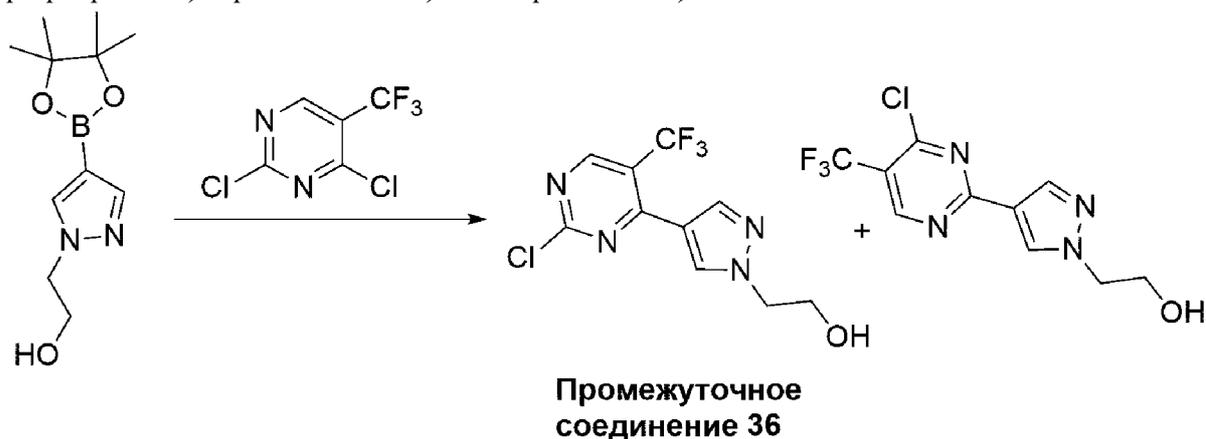
[0282] Стадия 5. Синтез 4-((4-(1-(2-циклопропил-2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамида (пример 32)



[0283] К смеси 4-амино-3-фторбензол-1-сульфонамида (20,1 мг, 106 мкмоль) и промежуточного соединения 35 (40 мг, 106 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли TsOH (9,12 мг, 53 мкмоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, выход 4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{19}H_{18}F_4N_6O_3S$ требуется: 486, получено: 487 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 8,75(с, 1H), 8,25(с, 1H), 8,00(т, $J=8$ Гц, 1H), 7,85(с, 1H), 7,68(с, 1H), 7,66(с, 1H), 5,02(с, 1H), 4,29-4,17(м, 2H), 3,30-3,20(м, 1H), 0,85-0,76(м, 1H), 0,41-0,31(м, 2H), 0,31-0,26(м, 1H), 0,12-0,06(м, 1H).

[0284] Пример 33. 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид или 3-фтор-4-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамид

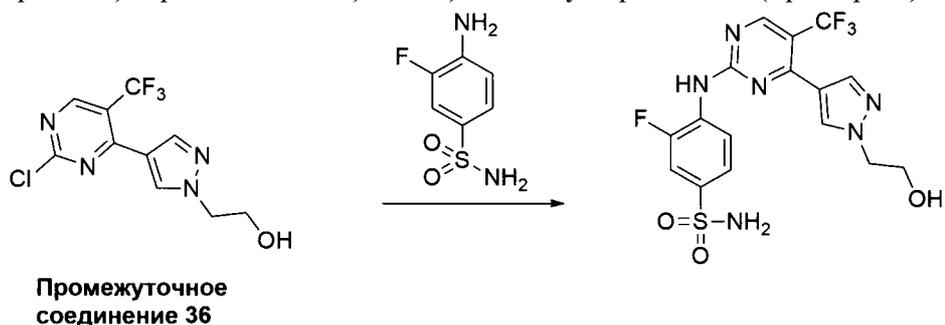
[0285] Стадия 1. Синтез 2-(4-(4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (промежуточное соединение 36) или 2-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола



[0286] Смесь 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (328 мг, 1,38 ммоль), 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (300 мг, 1,38 ммоль), Na_2CO_3 (380 мг, 3,58 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ 32 мг, 35 мкмоль) в диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (1/1) с получением пика 1

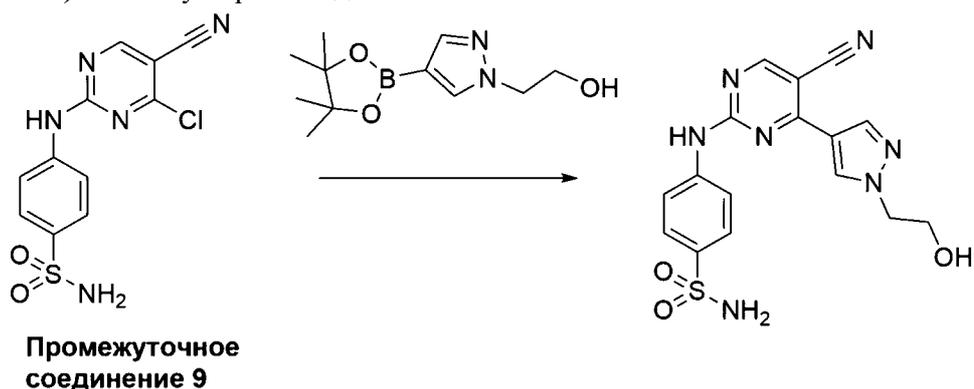
(15 мг), промежуточное соединение 36, 2-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола или 2-(4-(4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола и пика 2 (35 мг), 2-(4-(4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола или 2-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{10}H_8ClF_3N_4O$ требуется: 292, получено: 293 $[M+H]^+$.

[0287] Стадия 2. Синтез 3-фтор-4-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 33)



[0288] Раствор промежуточного соединения 36 (35 мг, 120 мкмоль), 4-амино-3-фторбензол-1-сульфонамида (22,7 мг, 120 мкмоль) и TsOH (22,7 мг, 120 мкмоль) в IPA (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 15 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (24,7 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{16}H_{14}F_4N_6O_3S$ требуется: 446, получено: 447 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,13 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 4H), 7,51 (с, 2H), 4,92-4,90 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,74-3,72 (м, 2H).

[0289] Пример 34. 4-((5-циано-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

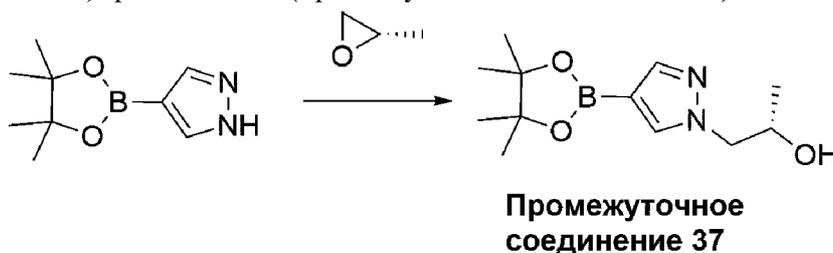


[0290] К смеси промежуточного соединения 9 (70 мг, 226 мкмоль) и 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола (64,5 мг, 271 мкмоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли $Pd(t-Bu_3P)_2$ (46,1 мг, 90,4 мкмоль) и Na_2CO_3 (71,8 мг, 678 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (9,7 мг,

выход 11%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{16}H_{15}N_7O_3S$ требуется: 385, получено: 386 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,67 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,25 (с, 2H), 5,00 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,78 (к., $J=5,2$ Гц, 2H).

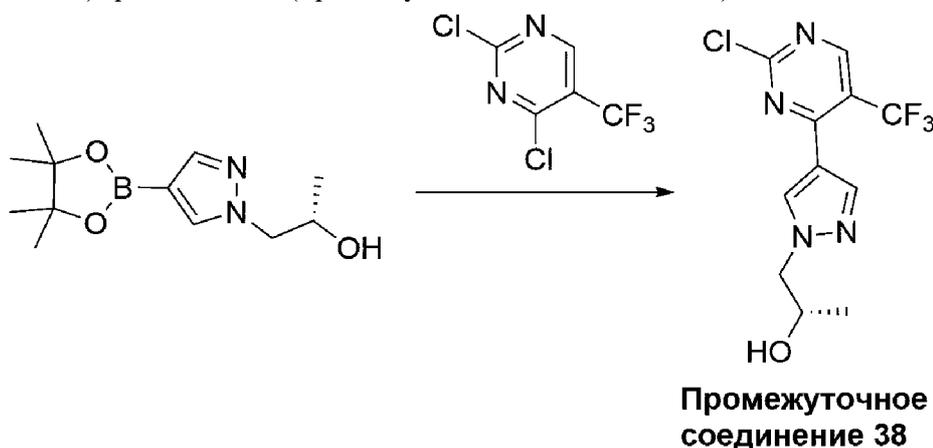
[0291] Пример 35. (S)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0292] Стадия 1. Синтез (S)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 37)



[0293] Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,0 г, 5,15 ммоль), (S)-2-метилоксирана (1,49 г, 25,77 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,02 г, 15,45 ммоль) в ACN (25 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании DCM/MeOH (20/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла. МС (ЭИР+) $C_{12}H_{21}BN_2O_3$ требуется: 252, получено: 253 $[M+H]^+$.

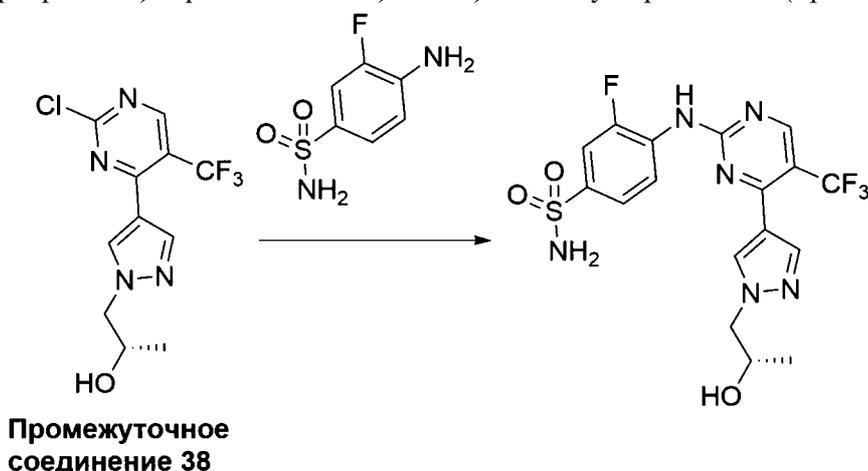
[0294] Стадия 2. Синтез (S)-1-(4-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 38)



[0295] Смесь промежуточного соединения 37 (250 мг, 0,99 ммоль), 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (214 мг, 0,99 ммоль), $NaHCO_3$ (249 мг, 2,97 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (145 мг, 0,19 ммоль) в THF (10 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) $C_{11}H_{10}ClF_3N_4O$ требуется: 306,

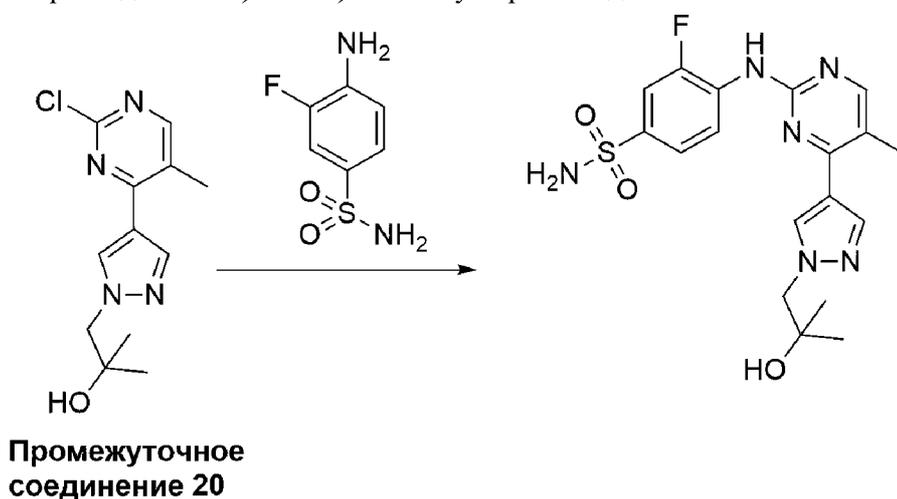
получено: 307 [M+H]⁺.

[0296] Стадия 3. Синтез (S)-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 35)



[0297] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 39,2 мг, выход 18%, из промежуточного соединения 38 и 4-амино-3-фторбензолсульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) C₁₇H₁₆F₄N₆O₃S требуется: 460, получено: 461 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 10,08 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 4,97 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 2H), 4,02-3,96 (м, 1H), 1,06 (д, *J*=6,4 Гц, 3H).

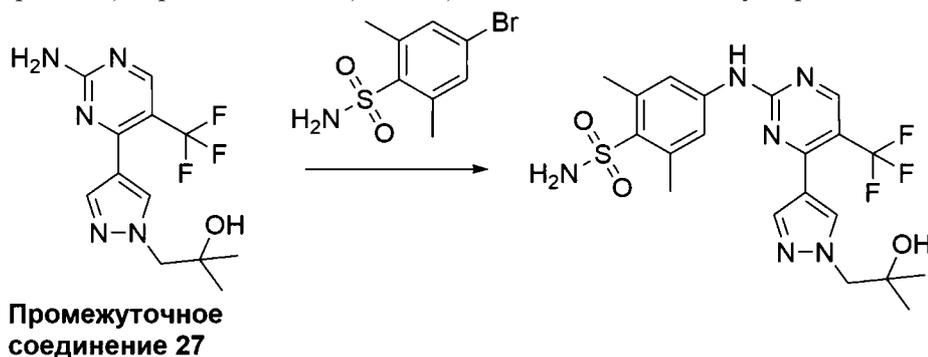
[0298] Пример 36. 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



[0299] Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, 83,8 мг, выход 35%, из промежуточного соединения 20 и 4-амино-3-фторбензол-1-сульфонамида на основании процедуры, описанной в примере 4, стадия 3. МС (ИЭР+) C₁₈H₂₁FN₆O₃S требуется: 420, получено: 421 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,13 (с, 1H), 8,35-8,32 (м, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,35 (с, 2H), 4,78 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,10 (с, 6H).

[0300] Пример 37. 4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-

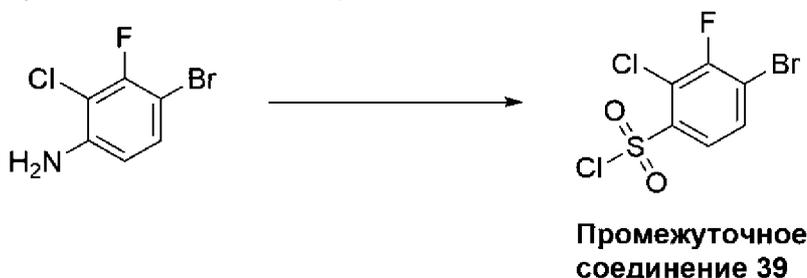
(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2,6-диметилбензолсульфонамид



[0301] Смесь 4-бром-2,6-диметилбензолсульфонамида (130 мг, 0,492 ммоль), промежуточного соединения 27 (148 мг, 0,492 ммоль), BrettPhos Pd G4 (78 мг, 0,05 ммоль) и ацетата калия (74 мг, 0,76 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере N₂. ЖХМС показывала полное завершение реакции, реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного продукта (58,2 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₂₀H₂₃F₃N₆O₃S требуется: 484, получено: 485 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,27 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 2H), 4,78 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,08 (с, 6H).

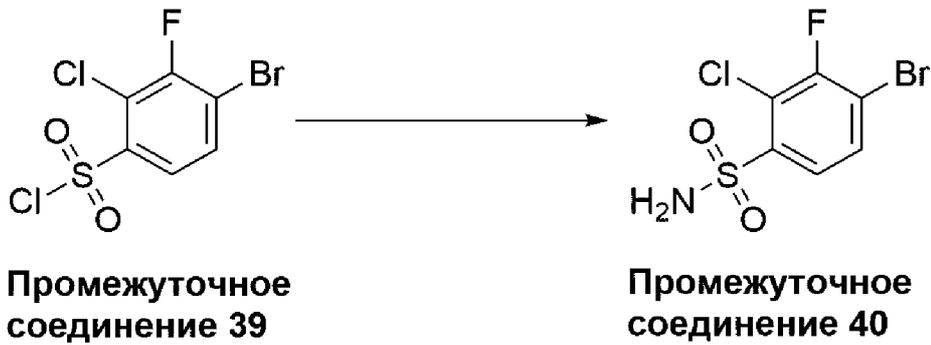
[0302] Пример 38. 2-хлор-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0303] Стадия 1. Синтез 4-бром-2-хлор-3-фторбензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 39)



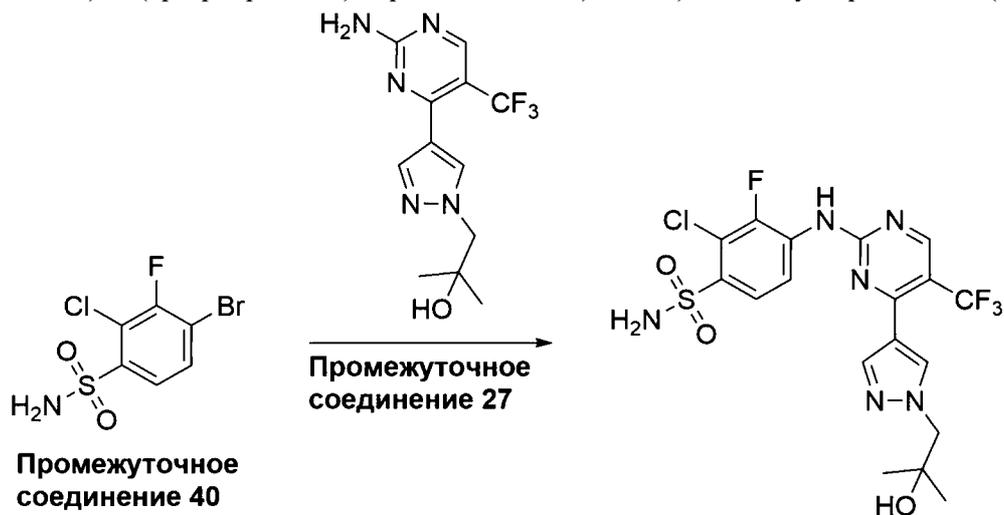
[0304] К смеси 4-бром-2-хлор-3-фторанилина (400 мг, 1,78 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли AcOH (0,6 мл) и конц. HCl (0,7 мл) при 0°C. Медленно добавляли нитрит натрия (142 мг, 2,14 ммоль) в воде (0,5 мл). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C SO₂ закачивали в реакционную смесь в течение 1,5 ч при 0-5°C, а затем добавляли CuCl₂ (287 мг, 2,14 ммоль) и SO₂ закачивали в реакционную смесь в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, добавляли холодную воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта (200 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

[0305] Стадия 2. Синтез 4-бром-2-хлор-3-фторбензолсульфонамида (промежуточное соединение 40)



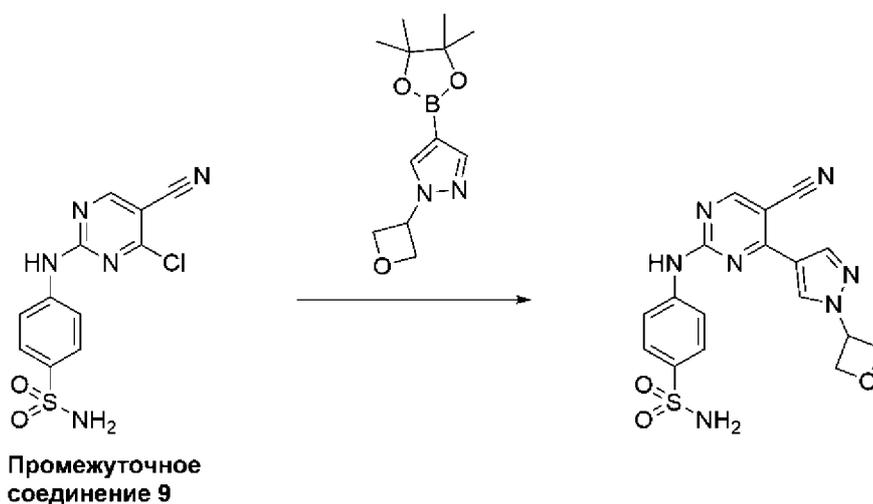
[0306] Неочищенное соединение стадии 1 (промежуточное соединение 39, 200 мг, 0,66 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли к холодной смеси NH_3/MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разводили DCM, промывали водой и органический слой концентрировали, EA добавляли и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением указанного продукта (120 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrClFNO}_2\text{S}$ требуется: 287, получено: 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0307] Стадия 3. Синтез 2-хлор-3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 38)



[0308] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 60 мг, выход 28%, из промежуточного соединения 27 и промежуточного соединения 40 на основании процедуры, описанной в примере 9, стадия 3. МС (ИЭР+) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ требуется: 508, получено: 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 10,33 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,17 (с, 2H), 4,80 (шир. с, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,59 (с, 6H), 1,10 (с, 6H).

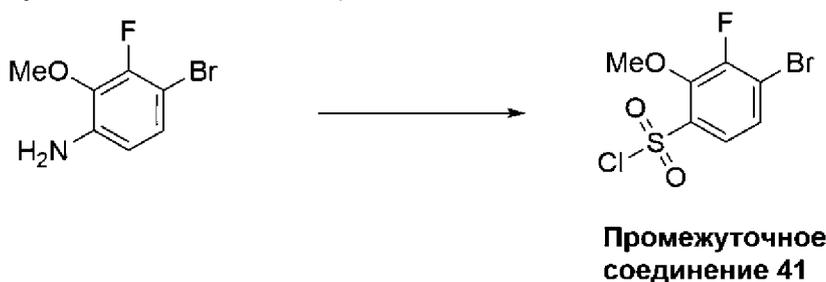
[0309] Пример 39. 4-((5-циано-4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



[0310] К раствору промежуточного соединения 9 (100 мг, 322 мкмоль) и 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (96,5 мг, 386 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(t-Bu₃P)₂ (65,4 мг, 128 мкмоль) и Na₂CO₃ (102 мг, 965 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (17,2 мг, выход 13,5%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₁₇H₁₅N₇O₃S требуется: 397, получено: 398 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,70 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (с, 2H), 5,86-5,82 (м, 1H), 4,98-4,92 (м, 4H).

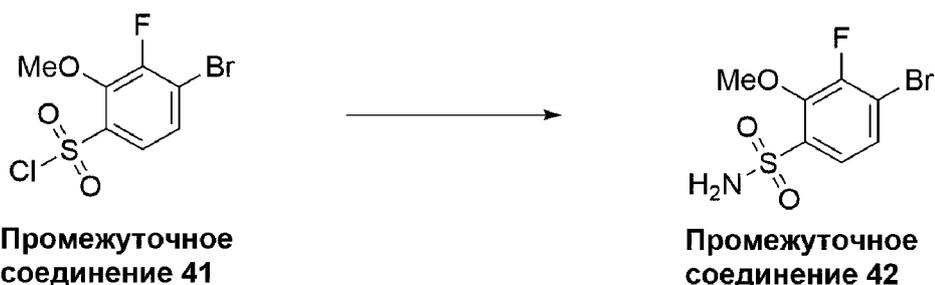
[0311] Пример 40. 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензолсульфонамид

[0312] Стадия 1. Синтез 4-бром-3-фтор-2-метоксибензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 41)



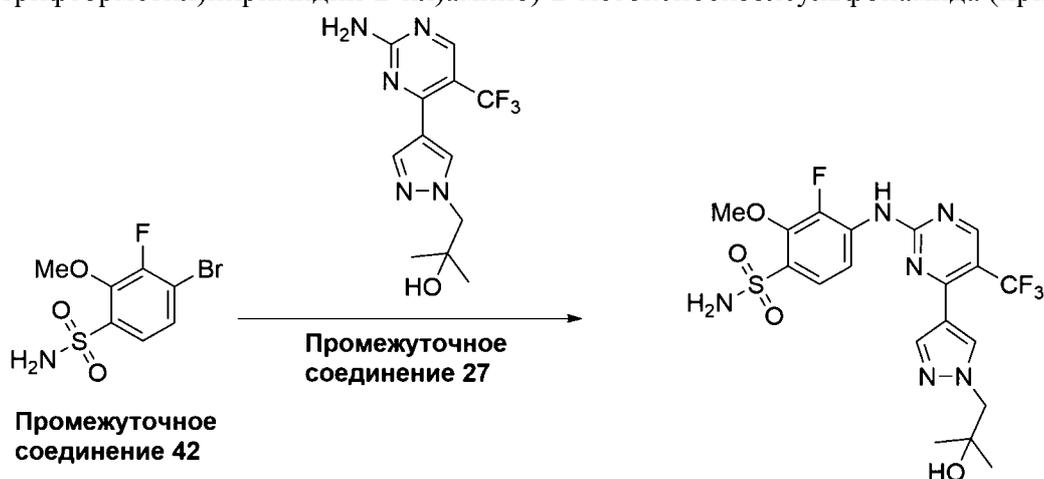
[0313] Указанное в заголовке соединение получали (200 мг, неочищенное) из 4-бром-3-фтор-2-метоксианилина на основании процедуры, описанной в примере 38, стадия 1.

[0314] Стадия 2. Синтез 4-бром-3-фтор-2-метоксибензолсульфонамида (промежуточное соединение 42)



[0315] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 150 мг, выход 80%, из промежуточного соединения 41 на основании подобной процедуры, описанной в примере 28, стадия 2. МС (ИЭР+) $C_7H_7BrFNO_3S$ требуется: 283, получено: 284 $[M+H]^+$.

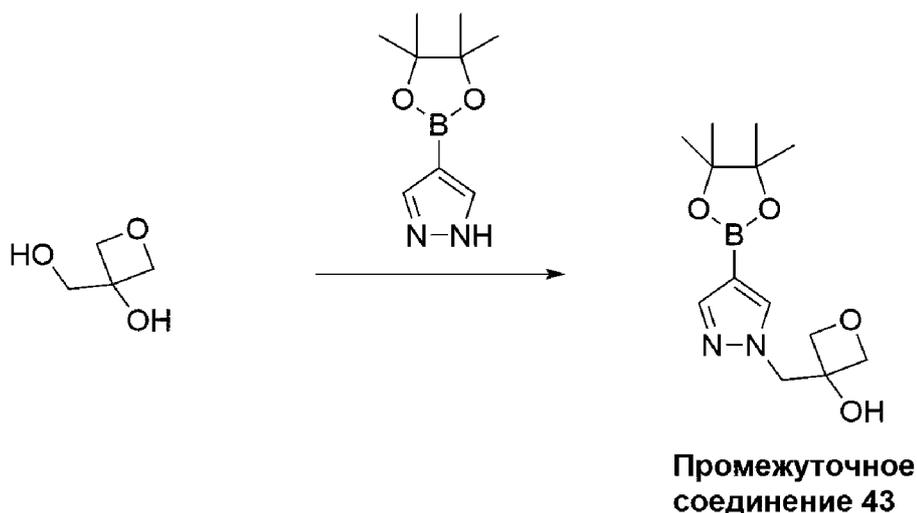
[0316] Стадия 3. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метоксибензолсульфонамида (пример 40)



[0317] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 60 мг, выход 28%, из промежуточного соединения 27 и промежуточного соединения 42 на основании процедуры, описанной в примере 9, стадия 3. МС (ИЭР+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_4S$ требуется: 504, получено: 505 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,09 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67 (дд, $J=8,8$ Гц, 6,4 Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 4,78 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,07 (с, 6H).

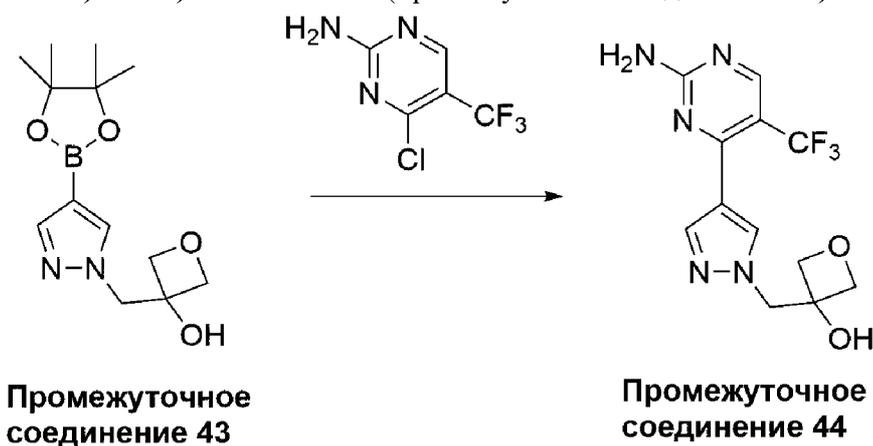
[0318] Пример 41. 3-фтор-4-((4-(1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

[0319] Стадия 1. Синтез 3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ола (промежуточное соединение 43)



[0320] К смеси 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (931 мг, 4,80 ммоль), 3-(гидроксиметил)оксетан-3-ола (500 мг, 4,80 ммоль) и трифенилфосфина (1,51 г, 5,76 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли по каплям DIAD (1,16 г, 5,76 ммоль) при 80°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью ЕА. Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании РЕ/ЕА (4/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{13}H_{21}BN_2O_4$ требуется: 280, получено: 281 $[M+H]^+$.

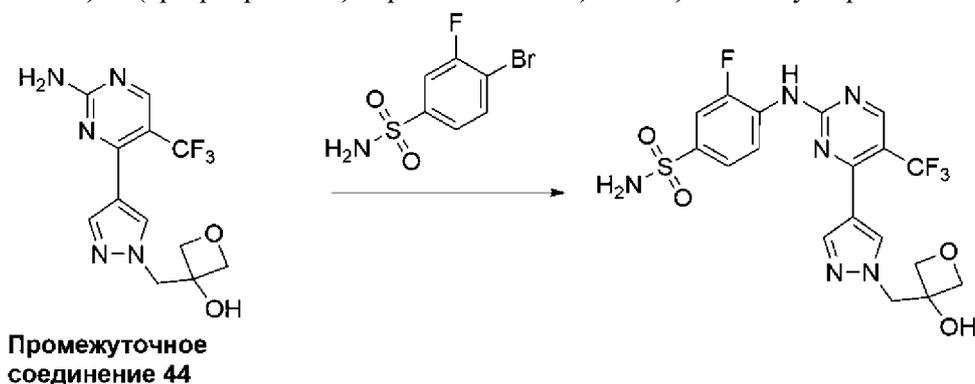
[0321] Стадия 2. Синтез 3-((4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ола (промежуточное соединение 44)



[0322] Смесь промежуточного соединения 43 (250 мг, 892 мкмоль), 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (176 мг, 892 мкмоль), Na_2CO_3 (283 мг, 2,67 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (65,2 мг, 89,2 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании DCM/MeOH (5/1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+)

$C_{12}H_{12}F_3N_5O_2$ требуется: 315, получено: 316 [M+H]⁺.

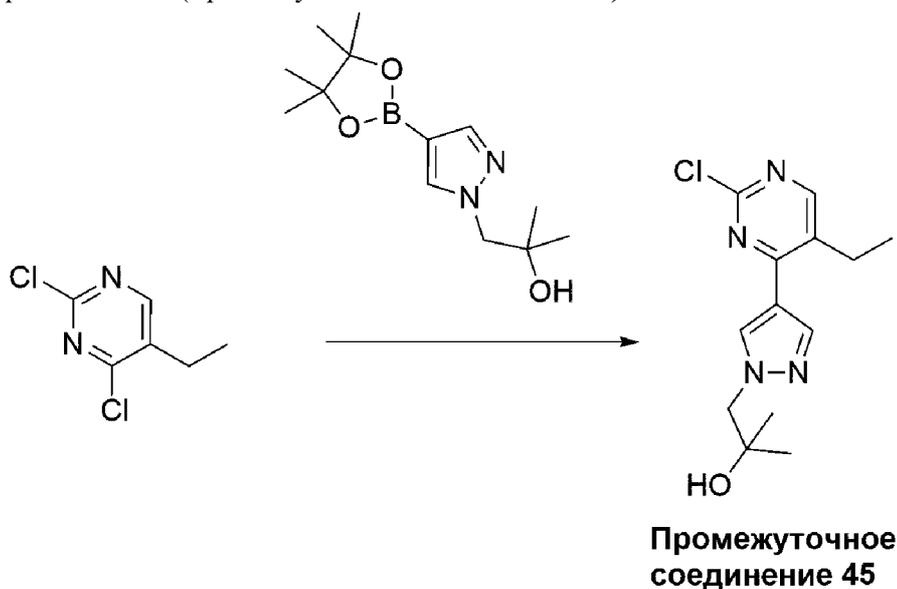
[0323] Стадия 3. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 41)



[0324] К смеси промежуточного соединения 44 (140 мг, 444 мкмоль) и 4-бром-3-фторбензолсульфонамида (112 мг, 444 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (40,6 мг, 44,4 мкмоль), *t*-BuXPhos (18,8 мг, 44,4 мкмоль) и KOAc (130 мг, 1,33 ммоль), затем перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (30,1 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР⁺) $C_{18}H_{16}F_4N_6O_4S$ требуется: 488, получено: 489 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 4,60-4,57 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,45-4,44 (м, 2H).

[0325] Пример 42. 4-((5-этил-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамид

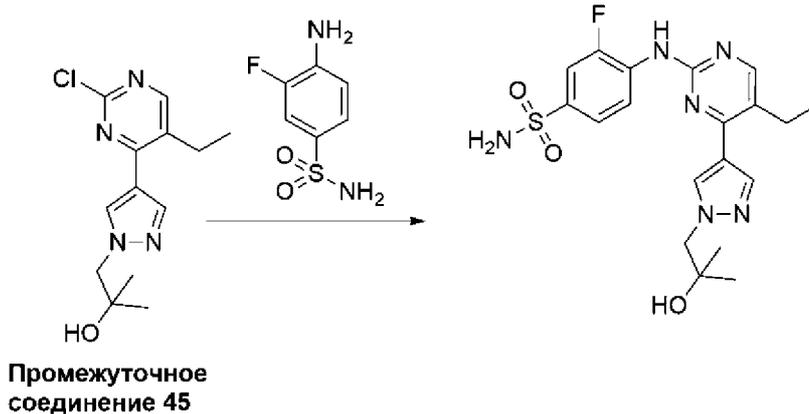
[0326] Стадия 1. Синтез 1-(4-(2-хлор-5-этилпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 45)



[0327] Смесь 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (270 мг, 1,01 ммоль), 2,4-дихлор-5-этилпиримидина (357 мг,

2,02 ммоль), Na_2CO_3 (136 мг, 1,29 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37,0 мг, 50,5 мкмоль) в диоксане (12 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$ требуется: 280, получено: 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

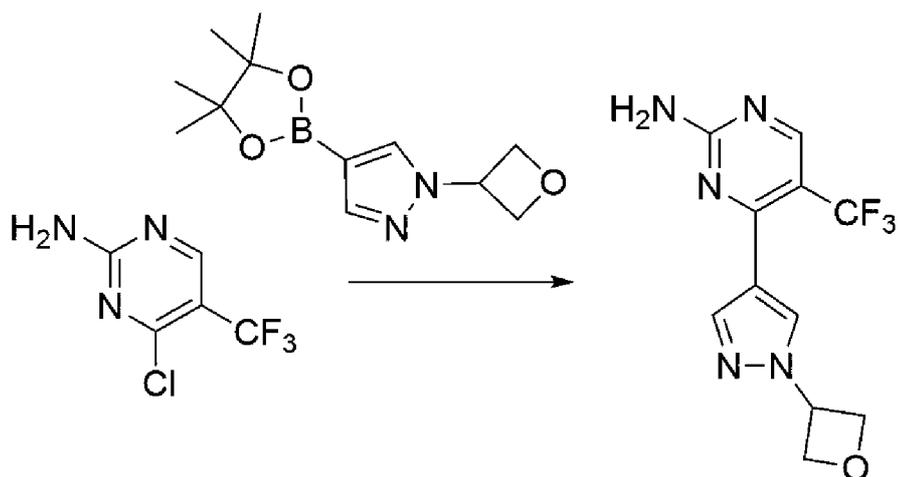
[0328] Стадия 2. Синтез 4-((5-этил-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторбензолсульфонамида (пример 42)



[0329] Смесь промежуточного соединения 45 (120 мг, 427 мкмоль), 4-амино-3-фторбензол-1-сульфонамида (97,3 мг, 512 мкмоль), TsOH (73,5 мг, 427 мкмоль) в IPA (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 дней. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (кислые условия) с получением указанного в заголовке соединения (24,3 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ требуется: 434, получено: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (с, 1H), 8,37-8,28 (м, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,35 (с, 2H), 4,78 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,75 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,23-1,16 (м, 4H), 1,10 (с, 6H).

[0330] Пример 43. 3-фтор-4-((4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

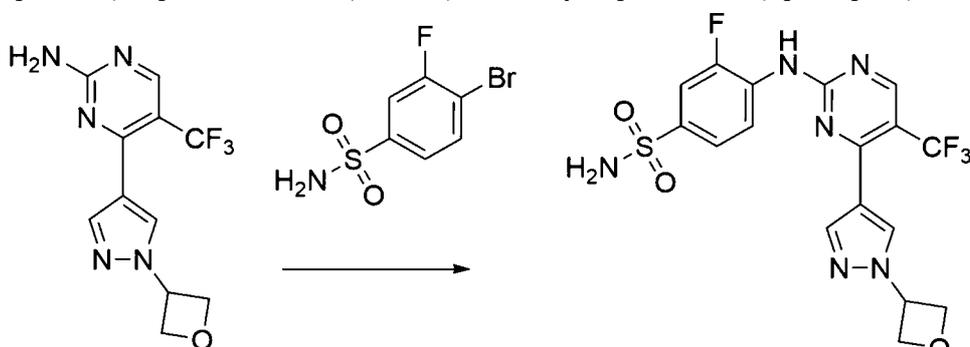
[0331] Стадия 1. Синтез 4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 46)



**Промежуточное
соединение 46**

[0332] Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, 200 мг, выход 69%, из 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола на основании подобной процедуры, описанной в примере 3, стадия 1. МС (ИЭР+) $C_{11}H_{10}F_3N_5O$ требуется: 285, получено: 286 $[M+H]^+$.

[0333] Стадия 2. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 43)

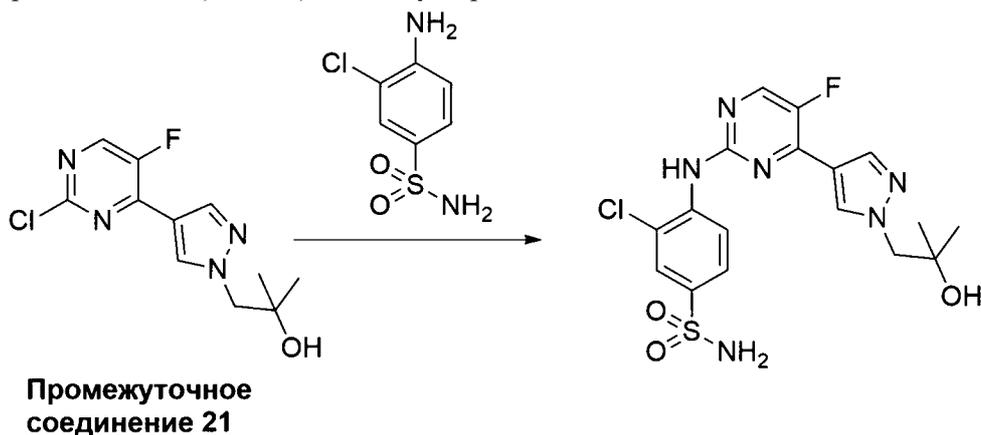


**Промежуточное
соединение 46**

[0334] Раствор промежуточного соединения 46 (150 мг, 525 мкмоль), 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонамида (199 мг, 787 мкмоль), ацетата калия (154 мг, 1,57 ммоль), BrettPhos Pd G4 (80,6 мг, 52,5 мкмоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (110,4 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{17}H_{14}F_4N_6O_3S$ требуется: 458, получено: 459 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 5,80-5,75 (м, 1H), 4,96-4,89 (м, 4H).

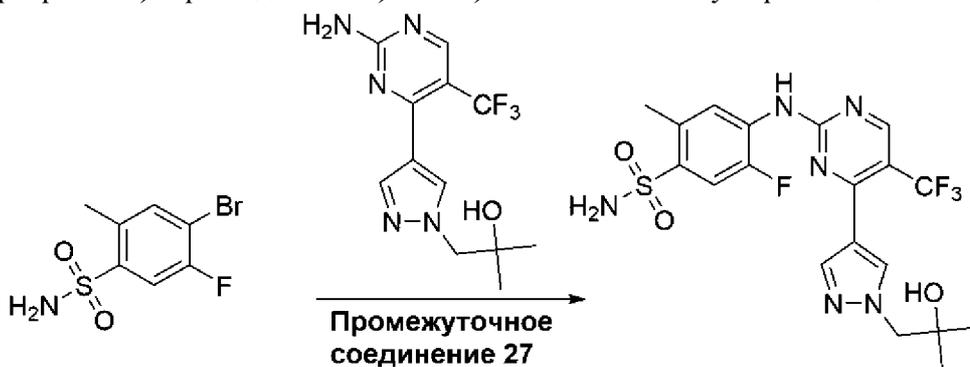
[0335] Пример 44. 3-хлор-4-((5-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-

4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид



[0336] Смесь промежуточного соединения 21 (80 мг, 296 мкмоль), 4-амино-3-хлорбензолсульфонамида (61 мг, 296 мкмоль), KOAc (87 мг, 888 мкмоль), tBuXPhos (12,5 мг, 29,6 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (27,1 мг, 29,6 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₁₇H₁₈ClFN₆O₃S требуется: 440, получено: 441 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 8,90 (с, 1H), 8,57 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 1,10 (с, 6H).

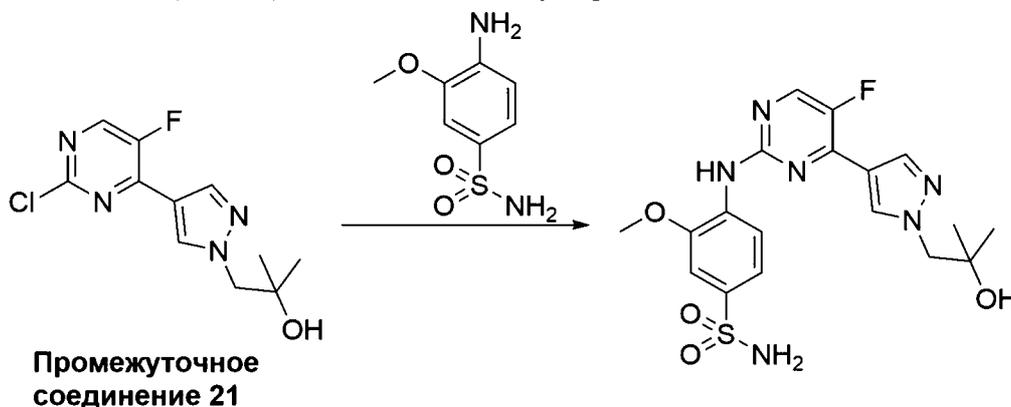
[0337] Пример 45. 5-фтор-4-((4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензолсульфонамид



[0338] Смесь 4-бром-5-фтор-2-метилбензолсульфонамида (225 мг, 839 мкмоль), 1-(4-(2-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 27, 252 мг, 839 мкмоль), BrettPhos Pd G4 (100 мг, 1,01 ммоль) и ацетата калия (245 мг, 2,51 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании PE/EA (1/4), а затем преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного продукта (102 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) C₁₉H₂₀F₄N₆O₃S требуется: 488, получено: 489 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ

ч./млн 10,04 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,09 (с, 6H).

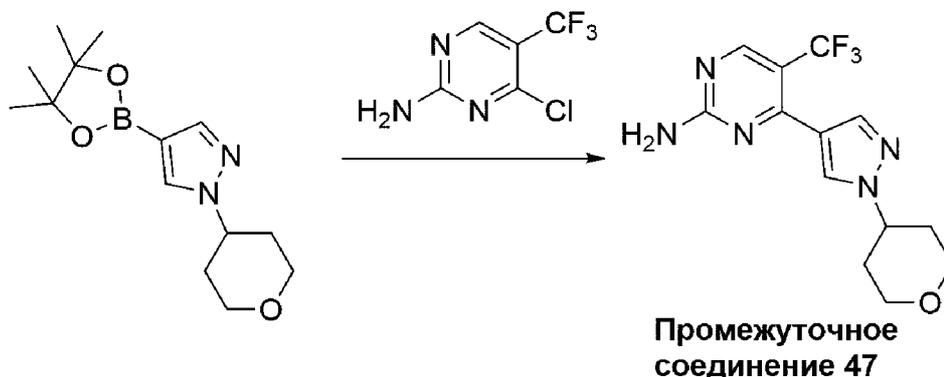
[0339] Пример 46. 4-((5-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксибензолсульфонамид



[0340] К смеси промежуточного соединения 21 (100 мг, 369 мкмоль) и 4-амино-3-метоксибензолсульфонамида (74,6 мг, 369 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,7 мг, 36,8 мкмоль), *t*-BuXPhos (15,6 мг, 36,7 мкмоль) и KOAc (107 мг, 1,10 ммоль), затем перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ требуется: 436, получено: 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,59 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,50 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,10 (с, 6H).

[0341] Пример 47. 3-фтор-4-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид

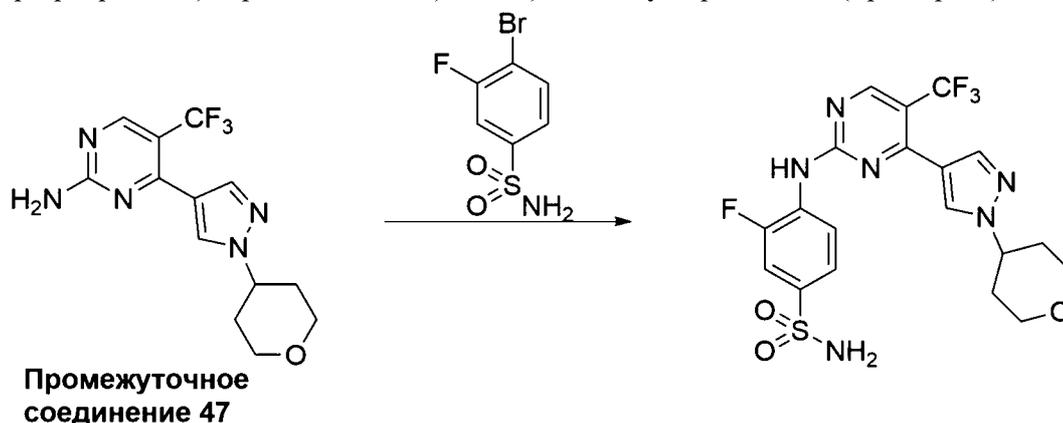
[0342] Стадия 1. Синтез 4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 47)



[0343] Смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (400 мг, 1,43 ммоль), 4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (422 мг, 2,14 ммоль), Na_2CO_3 (454 мг, 4,29 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (104 мг, 143 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 80°C

в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании EA/PE (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (324 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{13}H_{14}F_3N_5O$ требуется: 313, получено: 314 $[M+H]^+$.

[0344] Стадия 2. Синтез 3-фтор-4-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (пример 47)



[0345] К смеси промежуточного соединения 47 (324 мг, 1,03 ммоль) и 4-бром-3-фторбензолсульфонамида (312 мг, 1,23 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли KOAc (202 мг, 2,06 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (25 мг), затем перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения (197,6 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭИР+) $C_{19}H_{18}F_4N_6O_3$ требуется: 486, получено: 487 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 10,07 (ушир. с., 1H), 8,77 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05-7,98 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,45 (ушир. с., 2H), 4,59-4,55 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 4H).

Биологический пример 1. Биохимические анализы ингибирования CDK

[0346] Ингибирующие действия соединений по настоящему изобретению измеряли с помощью биохимических анализов, измеряющих активность ферментативного фосфорилирования фермента CDK в комплексе с белками циклина, фосфорилирующими 7,5 мкмоль флуоресцентно меченого пептидного субстрата, 5-FAM-QSPKKG-CONH₂, (FL-Peptide 18, Perkin Elmer, 760362) в присутствии аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и различных концентраций исследуемого соединения в 100 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоты (HEPES), pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,015% Brij-35, 1 мМ дитиотреитола (DTT), 1,0% диметилсульфоксида (ДМСО). Анализы проводили при 1,0 мМ АТФ или при АТФ К_m ферментов CDK в комплексе с белками циклина. Реакции продолжали до фосфорилирования от 10% до 20% всех пептидов при комнатной температуре ($25^\circ C$) и завершали с помощью 35 мМ 2,2',2'',2'''-(этан-1,2-диилдинитрило)тетрауксусной кислоты (EDTA). Продукт определялся с помощью способа определения сдвига подвижности Caliper, при котором фосфорилированный пептид (продукт) и субстрат разделяли электрофоретическим способом и измеряли.

Процент активности строили на графике в зависимости от концентрации соединения и точек, чтобы получить кажущуюся величину IC_{50} . В этих анализах использовали следующие ферменты CDK в комплексе с различными белками циклина:

CDK1/циклин В1,GST-tag (BPS, 40454), 1,5 нМ, используемый в анализе

CDK2/циклин Е (Eurofins, 14-475), 1,25 нМ, используемый в анализе

Данные биологического анализа исследуемых соединений представлены в таблице 1 ниже. Для ингибирующей активности по отношению к мутанту CDK2/циклин Е использовали следующие обозначения: ≤ 10 нМ=А; $>10-20$ нМ=В; $>20-30$ нМ=С; $>30-100$ нМ=D и >100 =Е. Для ингибирования CDK1/циклин В1,GST-tag: ≥ 500 нМ=А; $<100-500$ нМ=В; < 100 нМ=С.

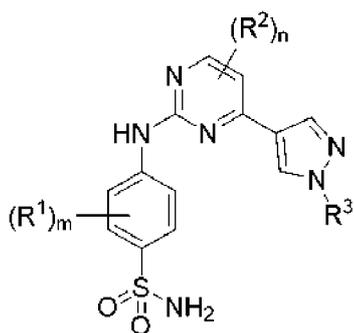
Таблица 1. Табличные данные:

№	CDK2/ циклин Е1 IC_{50} (нМ)	CDK1/ циклин В1 IC_{50} (нМ)
1	А	В
2	А	В
3	А	С
4	А	С
5	А	С
6	А	С
7	А	В
8	А	С
9	А	В
10	А	С
11	А	В
12	А	В
13	А	В
14	А	С
15	А	В
16	А	В
17	А	В
18	А	С
19	А	В
20	А	В
21	А	В
22	А	В

23	A	B
24	A	B
25	A	B
26	A	B
27	A	B
28	A	B
29	A	A
30	A	B
31	A	B
32	B	A
33	B	A
34	B	B
35	B	A
36	B	A
37	B	B
38	B	A
39	B	A
40	B	A
41	B	A
42	C	A
43	C	A
44	C	A
45	C	A
46	D	A
47	A	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле I



(I), или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, где каждый C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси, где каждый C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 алкокси необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, C_3 - C_6 циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где C_3 - C_6 циклоалкил необязательно замещен OH, где 3-6-членный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома кольца, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^a , а затем необязательно замещен OH на углероде кольца; или

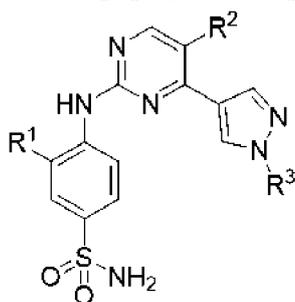
R^3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где C_3 - C_6 циклоалкил необязательно замещен OH или $-CH_2OH$, где 3-6-членный гетероциклил имеет 1-4 гетероатома кольца, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и NR^a , а затем необязательно замещен OH или $-CH_2OH$ на углероде кольца;

каждый R^a необязательно представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

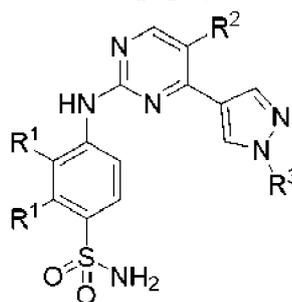
m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4, и

n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

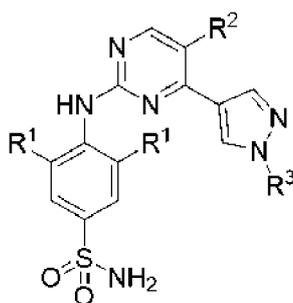
2. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение по формуле IIА, формуле IIВ, формуле IIС или формуле IIД



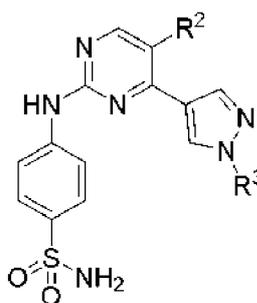
(IIА),



(IIВ),



(IIС) или



(IIД), или его фармацевтически

приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила и метокси.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, метила и этила, где каждый метил и этил необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^3 представляет собой C_1 - C_5 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, циклопропила и оксетанила, где каждый циклопропил и оксетанил необязательно замещен OH.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^3 представляет собой C_1 - C_5 алкил, замещенный OH.

7. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^3 представляет собой циклопропил или оксетанил, где каждый циклопропил и оксетанил необязательно замещен OH или CH_2OH (на углероде кольца, если R^3 представляет собой оксетанил).

8. Соединение по п. 1 или п. 2, где каждый R^1 представляет собой метил, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила и CF_3 , и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный OH.

9. Соединение по п. 1 или п. 2, где каждый R^1 представляет собой галоген, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, метила, этила и CF_3 , и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный OH, или R^3 представляет собой оксетанил или циклопропил, где каждый оксетанил и циклопропил необязательно замещен CH_2OH (на углероде кольца, если R^3 представляет собой оксетанил).

10. Соединение по п. 1 или п. 2, где каждый R^1 представляет собой метокси, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, метила и CF_3 , и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный OH.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11.

13. Способ по п. 12, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

14. Способ ингибирования CDK2, включающий введение нуждающемуся в этом

субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11.

15. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание или расстройство, связанное с CDK2, или риск его развития, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11, причем у субъекта имеется амплификация гена CCNE1 и/или имеется уровень экспрессии CCNE1, превышающий контрольный уровень экспрессии CCNE1.

16. Способ по п. 15, в котором заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

17. Способ лечения пациента, имеющего повышенный уровень экспрессии CCNE1 и страдающего от рака в виде солидной опухоли или имеющего риск его развития, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11.

18. Способ по п. 17, в котором рак в виде солидной опухоли представляет собой по меньшей мере одно из следующего: рак матки (включая карциносаркому матки, карциному эндометрия тела матки), рак эндометрия, рак молочной железы (включая инвазивную карциному молочной железы, TNBC (трижды негативный рак молочной железы), ER (рецептор эстрогена)+HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека)- рак молочной железы и HER2+ рак молочной железы), рак яичников (например, серозная цистаденокарцинома яичника), рак желудка (включая аденокарциному желудка), гастриальный рак (включая гастроинтестинальную стромальную опухоль), колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак головы и шеи, рак печени, рак предстательной железы, рак кожи, лимфому (включая В-клеточную лимфому), саркому, рак пищевода (включая карциному пищевода), рак мочевого пузыря (включая уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак легких (включая плоскоклеточную карциному легких и немелкоклеточный рак легких, например, EGFRm (мутант рецептора эпидермального фактора роста)+ немелкоклеточный рак легких), холангиокарциному, аденокарциному или мезотелиому.

По доверенности